UNIVERSITÉ DE REIMS

ANNÉE 1970

N° 1

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(DOCTORAT D'ÉTAT)

par

François QUIRIN

ALCALOIDES DE L'HUNTERIA EBURNEA (PICHON)

soutenue le 18 Avril 1970

JURY : Monsieur J. LE MEN, Président
Monsieur J. LEVY
Mademoiselle L. OLIVIER } Examinateurs

UNIVERSITÉ DE REIMS

ANNÉE 1970 N° 1

THÈSE

présentée

A LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

pour obtenir

LE GRADE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(DOCTORAT D'ÉTAT)

par

François QUIRIN

ALCALOIDES DE L'HUNTERIA EBURNEA (PICHON)

soutenue le 18 Avril 1970

JURY Monsieur J. LE MEN, Président
Monsieur J. LEVY
Mademoiselle L. OLIVIER } Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE REIMS

Directeur Honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims ..... M. R. FRANQUET

Doyen Honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims ..... M. L. VILDE

Professeurs Honoraires ..... MM. A. JACQUINET, M. LEULIER, R. LEFEVRE

DOYEN : M. H. EZES

ASSESSEUR : M. J. LE MEN

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	M. AUROUSSEAU	Pharmacodynamie
	J. BASTIEN	Clinique chirurgicale
	J. BOREL	Biochimie médicale
	G. DROPSY	Bactério-parasito-virologie
	J. M. DUBOIS DE MONTREYNAUD	Pathologie expérimentale
	H. EZES	Clinique obstétricale
	M. FANDRE	Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
	J. GARDENT	Chimie organique
	H. GEOFFROY	Pathologie médicale
	J. LE MEN	Pharmacie chimique
	J. LEVY	Pharmacie galénique
	N.	Pathologie chirurgicale
	P. QUEREUX	Anatomie
	M. QUIRIN	Matière médicale
	J. VALEYRE	Biophysique médicale
	L. VILDE	Clinique médicale
	D. ZAGURY	Histologie-Embryologie

PROFESSEURS TITULAIRES A TITRE PERSONNEL

MM.	T. CAULET	Anatomie pathologique
	R. NATAF	Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	G. BOFFA	Biochimie médicale
	H. CHOISY	Pharmacologie
	R. DOURIS	Physique
	J. DUCHENNE	Microbiologie
	P. GAUGE	Physiologie
	Y. GERARD	Chirurgie générale
	G. PETITMAIRE	Hygiène, médecine préventive et médecine du travail
	J. RISTELHUEBER	Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.	M. JACQUET	Anatomie pathologique
	R. LARDENNOIS	Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

MM.	J. BOY	Hématologie
	A. CATTAN	Cancérologie
	J. CLAUDE	Toxicologie
	R. COFFIN	Pédiatrie
	J. GOUGEON	Médecine générale
	M. HARDEL	Cardiologie
	G. LEDOUBLE	Chimie minérale
	M. LEUTENEGGER	Médecine générale
	J. MORICE	Neuro-psychiatrie
lle.	L. OLIVIER	Pharmacie galénique
M.	G. PASCALIS	Neuro-psychiatrie
lle.	J. RENDOING	Anesthésiologie
MM.	J. RIVES	Chirurgie générale
	M. SEGAL	Electroradiologie

SECRETAIRE DE LA FACULTE ..... M. R. DOHAIN

BIBLIOTHECAIRE ..... Mme J. PITHOIS

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0023

à Monsieur le Professeur Jean LE MEN,

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse.

à Monsieur le Professeur Jean LEVY,

à Mademoiselle Louisette OLIVIER, Maître de Conférences,

qui ont bien voulu accepter de juger
ce travail,

En témoignage de ma respectueuse gratitude.

À Monsieur Jean LE MEN,
Professeur à la Faculté Mixte de
Médecine et de Pharmacie de REIMS,
Président de l'U.E.R. Pharmacie de REIMS,

qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans l'équipe de chercheurs qu'il dirige et m'a confié ce travail. Il m'a fait profiter de sa grande expérience et n'a cessé de me prodiguer conseils et encouragements,

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respectueux attachement.

à Monsieur Jean LEVY,
Professeur à la Faculté Mixte de
Médecine et de Pharmacie de REIMS,

qui a guidé mes premiers pas de chercheur
et m'a prodigué son temps et ses conseils,

En témoignage de ma gratitude et de mon amicale reconnaissance.

à Mademoiselle Louisette OLIVIER,
Maître de Conférences à la Faculté Mixte de
Médecine et de Pharmacie de REIMS,

qui m'a permis de mener à bien ce travail,
en me guidant quotidiennement,

En témoignage de ma gratitude et de mon amicale reconnaissance.

à Monsieur Maurice-Marie JANOT,
Membre de l'Institut,
Directeur de l'Institut de Chimie
des Substances Naturelles du
Centre National de la Recherche Scientifique,
Professeur à la Faculté de Pharmacie de PARIS,

qui a bien voulu s'intéresser à ce travail,

En témoignage de ma très respectueuse reconnaissance.

à mon père

Professeur à la Faculté Mixte de

Médecine et de Pharmacie de REIMS,

qui m'a guidé tout au long de mes études,

En témoignage de mon filial attachement.

à ma femme,

à mes enfants,

En témoignage de ma vive affection.

à mes parents,

à ma famille,

En témoignage de mon attachement.

à mes amis.

INTRODUCTION

L'équipe de chercheurs de l'U.E.R. Pharmacie de REIMS, que dirige Monsieur le Professeur LE MEN, consacre une part importante de ses recherches à l'étude des Apocynacées à alcaloïdes.

C'est dans le cadre de ces recherches, que Monsieur le Professeur LE MEN a bien voulu me confier l'étude d'une Apocynacée de la Côte d'Ivoire : l'Hunteria eburnea Pichon.

Cette plante a déjà fait l'objet de très nombreux travaux chimiques, mais ceux-ci portent sur un mélange d'écorces de différentes parties de la plante.

Après une mise au point botanique sur le genre Hunteria et sur sa position au sein de la famille des Apocynacées, il était intéressant d'étudier les écorces de diverses parties de la plante, séparément, pour comparer leur teneur quantitative et qualitative en alcaloïdes.

Mais l'essentiel de notre travail a porté sur les graines dont l'étude n'avait jamais été entreprise.

Nous avons d'abord cherché la meilleure méthode d'extraction des alcaloïdes tertiaires, pour isoler ensuite les alcaloïdes à l'état de pureté, en utilisant les différentes techniques de chromatographie.

Cet isolement a conduit à la découverte de huit alcaloïdes dont trois sont nouveaux. La détermination de la structure de ces trois alcaloïdes a constitué la dernière partie de notre travail.

Les résultats de ce travail seront exposés selon le plan suivant :

Chapître I : Etude botanique

Chapître II : Introduction et travaux antérieurs

Chapître III : Travaux personnels :

1ère Partie : Chimie extractive : écorces et graines

2ème Partie : Structure des alcaloïdes isolés des graines : éburénine, éburine et dérivés.

Avant de commencer cet exposé, qu'il me soit permis de remercier :

- Le Pharmacien-Commandant M. DEBRAY et le Centre de l'O.R.S.T.O.M. à ABIDJAN, qui nous ont fourni la matière première de ces recherches,
- M. le Docteur B. C. DAS, chargé de recherches au Centre National de la Recherche Scientifique à GIF-sur-YVETTE, pour la réalisation des spectres de masse,
- M. le Professeur CHUCHE et les Membres du Laboratoire de spectrographie de la Faculté des Sciences de REIMS, qui ont bien voulu effectuer les spectres de R.M.N.

Je remercie tout particulièrement mes camarades de Laboratoires :

- Mmes M. J. HOIZEY, A. MORFAUX,
- Mlle M. J. JACQUIER ; MM. P. THEPENIER et B. RICHARD,

dont la collaboration amicale m'a été précieuse.

J'exprime ma gratitude :

- à Monsieur le Professeur FRANQUET, Directeur Honoraire de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie de REIMS,
- à Monsieur le Professeur VILDE, Doyen Honoraire,
- à Monsieur le Professeur EZES, Président du Conseil transitoire de gestion de la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS,
- à MM. les Professeurs de l'U.E.R. de Pharmacie de REIMS : MM. M. AMBROISEAU, R. DOURIS, R. CLAUDE, J. DUCHENNE, J. GARDENT, J. LEDOUBLE.
- à tous mes camarades Maîtres-Assistants, Assistants, Moniteurs et Chercheurs, et en particulier à :

Mlles O. ALBERT, J. FONTAINE, J. TROUSSET,
Mme ZECHES,
MM. Y. GREBILLE, D. LEROUX, P. MAUPERIN, J. M. PANAS, C. PIERRON,

- à MM. GOBINET et ROYER,
- à Mme PITHOIS, Bibliothécaire,

qui, à des titres divers, m'ont aidé pour l'élaboration de ce travail.

Je ne saurais oublier le concours de Mme LE PETITCOLLIN, Mlles EVRARD et LE MARQUIS, MM. BERTHET, POURIL et WALTENER, qu'ils en soient ici remerciés.

CHAPITRE I

ETUDE BOTANIQUE

ETUDE BOTANIQUE

Le genre Hunteria, qui appartient à la famille des Apocynacées, a été créé par ROXBURGH en 1814.

C'est sur deux espèces de ce genre, Hunteria Elliotii et Hunteria umbellata, que O. STAPF (1) crée en 1902, le genre Polyadoa.

Six ans plus tard (2), cet auteur abandonne ce genre pour le rattacher au genre Picralima.

M. PICHON, en 1948 (3), rétablit le genre Polyadoa : en effet, de nombreux caractères le différencient nettement du genre Picralima. Mais, en 1953 (4), il pense pouvoir rattacher les deux espèces discutées au genre Hunteria et supprime alors le genre Polyadoa : une seule différence absolue entre les deux genres (le nombre d'ovules : 9 à 30 chez les Polyadoa, 2 ou 3 chez les Hunteria) ne pouvant pas être générique. D'ailleurs, une espèce, Hunteria congolana est intermédiaire par le nombre d'ovules (3 à 6).

Place du Genre Hunteria dans la famille des Apocynacées

M. PICHON divise la famille des Apocynacées en trois sous-familles :

I - Les Plumérioïdées,
II - Les Cerberoïdées,
III - Les Echitoïdées.

Le genre Hunteria est classé dans la sous-famille des Plumérioïdées, dont les principaux caractères sont les suivants : anthères à connectif ne portant pas de rétinacle, à loges collatérales et à déhiscence introrse ou subintrorse ; tube de la corolle dépourvu d'écailles staminales ; fruits secs ou charnus.

La sous-famille des Plumérioïdées est divisée en sept tribus : ce sont les caractères du fruit et la forme des anthères qui servent à différencier ces tribus.

Le genre Hunteria fait partie de la tribu des Carissées, dont le fruit est une baie indéhiscente, simple ou composée, à graines sessiles. Les anthères sont fertiles jusqu'à la base.

La tribu des Carissées elle-même est formée de huit sous-tribus, définies par les caractères de la graine. Le genre Hunteria fait partie de la sous-tribu des Pleiocarpinées : les carpelles sont libres, au moins sur les bords, le fruit est une baie composée (sauf avortement), graine sans sillon ventral, hile oblong ou orbiculaire, albumen corné. D'autres caractères se retrouvent constamment : rameaux, feuilles et inflorescences glabres, bourgeons écailleux à écailles en général caduque de bonne heure, glandes nodales très fugaces.

La nervation des feuilles joue un rôle important pour classer les Pleiocarpinées : deux types de nervures sont à distinguer :

- type Tetradoa à nervures secondaires peu nombreuses et espacées,
- type Hunteria à nervures secondaires nombreuses et serrées.

Les genres Picralima, Hunteria, Pleuranthemun et Comularia, présentent la nervation du type Hunteria.

Les genres Tetradoa et Carpodinopsis présentent la nervation du type Tetradoa, tandis que le genre Pleiocarpa possède l'un ou l'autre type de nervation.

Il est intéressant de constater la parenté botanique des genres Picralima et Hunteria et l'analogie avec le genre Pleiocarpa, car nous aurons l'occasion de constater les rapports qui existent du point de vue chimique entre les alcaloïdes de ces trois genres.

La classification (4) du genre Hunteria, qui comporte [illegible] espèces, est reportée dans le tableau n° 1. Les synonymies selon PICHON sont indiquées dans le tableau n° 1 bis.

9 à 30 ovules en 4 à 8 séries de 3 à
Ovaire ogival bien distinct du style

Tube de la corolle staminifère à 2,05 à 3,25 mm de la base (56-67 % de sa hauteur). Anthères portées 2,15-3,45 mm de la base du tube. Style de 0,6 à 2 mm.

staminifère à 2,05-3,25 mm de la base. Style 0,6-1,65 mm.

Pédoncule primaire, secondaire ou tertiaire renflé-noueux au sommet, sauf dans les cymes les plus appauvries. Tube de la corolle staminifère à 2,6-3,25 mm de la base. Style 1,7-5,15 mm.

---------- H. eburnea Pichon

-------- H. mavumbensis Pich

Tube de la corolle staminifère à 4-4,9 mm de la base (68-79 %). Anthères portées à 4,3-5,15 mm de la base du tube. Style 2,9-3,9 mm.

Pédoncule primaire, secondaire ou tertiaire renflé-noueux au sommet ou en entier. Méricarpes ridés en long ou presque lisse.

Pédoncule non renflé, Méricarpes uniformément tuberculés.

-------- H. Elliotii (Stapf Pichon

-------- H. umbellata (K.Sch Hallier

2 à 6 ovules en 2 à 3
séries de 1 à 2

Tube de la corolle staminifère à 2,38 mm de la base. Ovaire progressivement atténué passant insensiblement au style (3) 4-6 ovules en 2-3 séries de 2.

Tube de la corolle staminifère à 3,75-6,4 mm de la base. Ovaire ogival, bien distinct du style, 2 (3) ovules collatéraux.

---------- H. congolana Pichon

---------- H. zeylanica* (Retz.) Gardn.

TABLEAU N° 1

syn : H. corymbosa (PITARD 1933).

Synonymie du genre Hunteria

selon PICHON (4) (tableau n° 1 bis)

H. eburnea Pichon

- Picralima gracilis (A. Chevalier)
- Polyadoa gracilis (A. Chevalier)

H. Elliotii (Stapf) Pichon

- Polyadoa Elliotii Stapf
- Picralima Elliotii (Stapf) Stapf

H. congolana Pichon

H. mayumbensis Pichon

H. umbellata (K. Schum.) Pichon

- Carpodinus umbellata K. Schum.
- Polyadoa umbellata (K. Schum) Stapf
- Picralima umbellata (K. Schum.) Stapf

H. zeylanica (Retz.) Gardn.

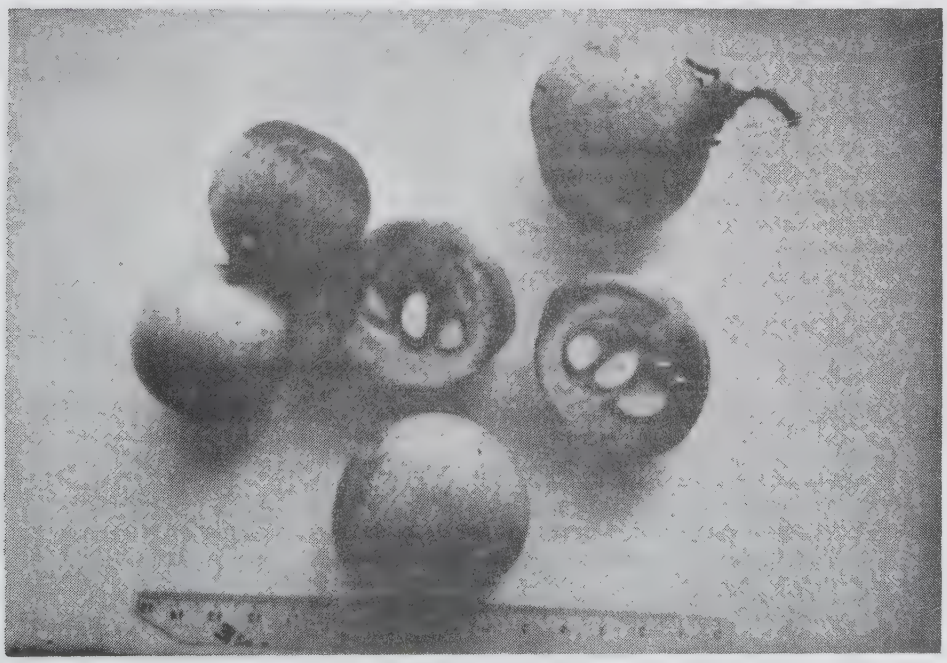
- Cameraria zeylanica Retz.
- Hunteria corymbosa (Roxb.) Pitard
- Cameraria oppositifolia Moon.
- Tabernaemontana salicifolia Wall.
- Alyxia ? salicilolia Wall.
- Hunteria Roxburghiana Wight
- Hunteria lanceolata Wall.
- Gynopogon lanceolatum (Wall.) Kurz.
- Alyxia ? Moonii Wall.
- Hunteria lanceolaria Wall.
- Hunteria africana K. Schum.
- Hunteria corymbosa var. zeylanica (Retz.) Hall.
  var. genuina Hall.
  var. salicifolia (Wall.) Hall.
  var. Roxburghiana (Wight) Trim.
- Hunteria ceylanica Gardn.
- Hunteria Hermanni Gardn.
- Tabernaemontana parviflora Heyne.

En 1963, J. HUTCHINSON et J. M. DALZIEL (5) classent la famille des Apocynacées en 37 genres, sans la diviser en sous-familles, tribus et sous-tribus. Mais, ces auteurs n'étudient que la flore de l'ouest de l'Afrique Tropicale, alors que la classification de PICHON comprend les Apocynacées du monde entier.

Conformément aux travaux de PICHON, le genre Polyadoa est rattaché au genre Hunteria. Celui-ci ne comprend plus que cinq espèces de l'Afrique de l'Ouest, (la sixième espèce, Hunteria zeylanica croissant en Extrême-Orient et en Afrique Orientale).

Il faut noter que deux espèces créées par PICHON en 1948 (3) ne figurent plus dans la classification de HUTCHINSON et DALZIEL : Hunteria congolana et Hunteria mayumbensis, tandis que ces auteurs classent dans le genre Hunteria deux espèces figurant dans un autre genre chez PICHON : ainsi Tetradoa simii (Stapf) Pichon devient Hunteria simii et Comularia Camerunensis (K. Schum. Hallier) Pichon, devient Hunteria camerunensis.

Le tableau n° 2 résume la classification du genre Hunteria selon HUTCHINSON et DALZIEL, tandis que le tableau n° 3 indique les synonymies selon ces auteurs.



Fruits d'Hunteria eburnea

anthères ou glabres. Tube-corolle 3-4 mm de long, lobes 2-3 mm de long. Feuilles elliptiques à oblongues-elliptiques, courtes, longuement acuminées, 8 à 25 cm de long, 3 à 9 cm de large, avec 10 à 18 paires de nervures latérales. Fruit avec un bec court recourbé. ----- H. zenkeri

Corolle de 8 à 28 mm de long ; à l'intérieur du tube, zone continue de pubescence, au-dessus des anthères

La fin du sommet des anthères à 0,1 mm sous la bouche du tube-corolle ; corolle 8-16 mm de long ; fruit sec sans bec.

La fin du sommet des anthères à 2-4 mm sous la bouche du tube-corolle ; corolle 18-25 mm de long ; tube-corolle jusqu'à 17 mm de long, lobes 10-12 mm. ------- H. gilgii

Anthères insérées à 4-5 mm au-dessus de la base du tube-corolle ; style 3-4 mm de long.

Anthères insérées à 2-2,5 mm au-dessus de la base du tube-corolle ; style 0,6-1,7 mm de long ; corolle-tube 3-5 mm de long, lobes 5 à 9 mm de long. Feuilles elliptiques à oblongues, 9 à 16 cm de long, 3 à 9 cm de large, avec 12 à 24 paires de nervures latérales. ------- H. eburnea

Axes et branches d'inflorescences non épaissis à leur sommet ; feuilles principalement oblongue-elliptiques, 5-16 cm de long, et 2-6 cm de large avec 11 à 25 paires de nervures latérales ; corolle tube 5-7 mm de long, lobes de 4-8 mm de long ------ H. Elliotii

Axes et branches d'inflorescences nettement épaissis à leur sommet ; feuilles largement elliptiques à oblongues, 11 à 23 cm de long et 5 à 9 cm de large avec 11 à 18 paires de nervures latérales ; corolle-tube de 5-7 mm de long, lobes de 6-10 mm de long. ---- H. umbellata

TABLEAU N° 2

Classification du genre Hunteria selon HUTCHINSON et DALZIEL

TABLEAU N° 3

Synonymie selon HUTCHINSON et DALZIEL (5)

H. eburnea Pichon

- Picralima gracilis A. Chevalier

H. Elliotii (Stapf) Pichon

- Polyadoa elliotii Stapf
- Picralima elliotii (Stapf) Stapf.

H. camerunensis K. Schum,,ex. Hallier

- Pleiocarpa camerunensis (K. Schum., ex. Hallier) Stapf
- Polyadoa camerunensis (K. Schum., ex. Hallier) Brenan
- Comularia camerunensis (K. Schum., ex. Hallier) Pichon

H. simii (Stapf) H. Huber

- Polyados ? simii Stapf.
- Picralima laurifolia A. Chevalier
- Pleiocarpa simii (Stapf) Stapf ex. Hutchinson et Dalziel
- Tetradoa simii (Stapf) Pichon

H. umbellata (K. Schum.) Hallier

- Carpodinus umbellata K. Schum.
- Polyadoa umbellata (K. Schum.) Stapf
- Picralima umbellata (K. Schum.) Stapf

CARACTERES MORPHOLOGIQUES DE HUNTERIA EBURNEA

C'est le Demouain cité par AUBREVILLE (54).

Hunteria eburnea est un arbre ou un arbuste de 6 à 40 mètres de haut, abondant dans les sous-bois des forêts humides de la Côte d'Ivoire, rarement une liane. L'écorce est lisse, mince, le latex est blanc ; le bois jaune, très dur, est utilisé par les indigènes pour fabriquer des petits objets.

Les feuilles, opposées, elliptiques, ont une nervation du type Hunteria. Les inflorescences sont terminales, rarement axillaire La fleur est blanche, fugace à sépales herbacées, avec des écailles développées sur la face ventrale des sépales, anthères fertiles jusqu'à la base, ovaires à deux carpelles apocarpes, 9 à 30 ovules en 4 à 8 séries souvent irrégulières. L'arbre porte des fruits une grande partie de l'année (selon PICHON).

Le fruit est une baie de la forme d'une petite orange, de 4 à 6 cm de diamètre, de couleur jaune-orangé, à péricarpe blanchâtre riche en latex. Son poids varie de 30 à 55 grammes. A l'intérieur, 15 à 20 graines sont serrées les unes contre les autres, au sein d'un tissus fibreux.

Chaque graine, pesant environ 0,25 grammes, de couleur jaune pâle, et mesurant 1 à 2 cm de long sur 0,4 à 1 cm de large, est entourée d'une couche mucilagineuse transparente, jaune pâle. Les cotylédons ne possèdent pas de nervures secondaires, contrairement à ceux des graines de Picralima.

CHAPITRE II

TRAVAUX ANTERIEURS

Désigné sous le nom vernaculaire de Demouain de la Côte d'Ivoire, l'Hunteria eburnea est utilisé en thérapeutique indigène, pour diverses affections : migraines, affections abdominales...

Dès l'année 1955, RAYMOND-HAMET (6) précise qu'il s'agit d'une plante à alcaloïdes et montre que les bases totales présentent des propriétés hypotensives.

Quelques années plus tard, A. ENGELHARDT et H. GELBPECHT (7), (8) publient deux mémoires sur l'action physiologique de quelques alcaloïdes des Apocynacées.

Mais ces auteurs semblent faire une grave confusion entre les alcaloïdes de l'Hunteria eburnea et ceux antérieurement extraits du Picralima nitida par le chimiste britannique HENRY (53), si bien qu'il est difficile, sur la base de ces publications, d'affirmer l'intérêt et la nature réelle des propriétés pharmacologiques des alcaloïdes de l'Hunteria eburnea.

En 1959, M. F. BARTLETT et W. I. TAYLOR (9) publient une note préliminaire sur la découverte et la structure probable de quatre alcaloïdes tertiaires des écorces d'Hunteria eburnea : l'éburnamine I et l'isoéburnamine II, l'éburnamonine III et l'éburnaménine IV (tableaux de formules pages 32 et 33), et précisent, avec M. RAYMOND-HAMET, leur forte activité hypotensive. L'année suivante, M. F. BARTLETT et W. I. TAYLOR (10) établissent en toute certitude, la structure des quatre alcaloïdes précités et reproduisent par synthèse totale l'éburnamonine racémique.

Ces quatre alcaloïdes pentacycliques constituent une nouvelle classe d'alcaloïdes indoliques dont la structure est apparentée à celle des alcaloïdes tétracycliques du groupe de la canthinone extraite du Pentaceras australis par H. F. HAYNES, E. R. NELSON et J. P. PRICE (11)

Une incertitude cependant subsiste quant à la configuration relative du carbone 21 (*). C'est E. WENKERT, avec WICKBERG (12) qui précise, en 1965, la jonction cis des noyaux D/E. La configuration absolue de ce groupe d'alcaloïdes indoliques pentacycliques sera ultérieurement établie par J. TROJANEK, Z. KOBLICOVA et K. BLAHA (13).

Mais, au cours de leurs travaux ultérieurs, BARTLETT et TAYLOR reconnaissent que les quatre alcaloïdes précités ne représentent qu'une partie seulement des propriétés hypotensives de l'Hunteria eburnea.

Cette observation les incite à entreprendre de nouveaux travaux de fractionnement du bloc des alcaloïdes tertiaires, ce qui les conduit à l'isolement de cinq autres alcaloïdes, deux sont déjà connus : la pleiocarpine V et la pleiocarpamine VI, les trois autres sont nouveaux

- la burnamicine VII (14) est un alcaloïde du type α-acyl-indole dont la structure, d'abord déduite d'études spectrales, est ensuite prouvée par M. F. BARTLETT et W. I. TAYLOR (15).
- la burnamine VIII (14) est identique à la désacétyl-picraline (17) extraite du Picralima nitida Stapf (35).
- la néburnamine (14) est isolée en trop faible quantité pour en établir la structure.

Deux autres équipes de chercheurs s'intéressent presque simultanément à la chimie des alcaloïdes des écorces de l'Hunteria eburnea:

En plus des alcaloïdes déjà cités, N. NEUSS et N. J. CONE (18) isolent l'hunterine et C. KUMP et H. SCHMID (19) la pleiocarpinine XI, le pleiocarpinilame et le kopsinilame XIII, qu'ils avaient antérieurement découverts dans le Pleiocarpa tubicina Stapf.

En dépit de ce travail chimique important, la nature exacte du ou des alcaloïdes fortement hypotenseurs des écorces d'Hunteria eburnea demeure inconnue.

(*) La numérotation des atomes de carbone, ici utilisée, est celle proposée en 1965 par A. LE MEN et W. I. TAYLOR (16).

Un pas décisif se trouve franchi lorsque M. F. BARTLETT, B. KORZUM, R. SKLAR, A. F. SMITH et W. I. TAYLOR (20) établissent que la partie particulièrement active ne se situe pas dans le bloc des bases tertiaires. Ces auteurs remarquent, en effet, que l'extrait méthanolique total d'écorces, amené à pH alcalin, repris par l'eau et privé de bases tertiaires par agitation avec du chlorure de méthylène, retient la plus grande partie de l'activité. C'est donc aux bases solubles dans l'eau, et de nature ammonium quaternaire, que doit être dûe l'activité. Transformé en picrates et fractionné par chromatographie sur poudre de cellulose, ce bloc de bases quaternaires conduit à l'isolement de 14 alcaloïdes nouveaux:

Six d'entre eux sont isolés en trop faible quantité pour en préciser la structure : ils sont désignés par des lettres F, H, I, J, K, N, précédées de l'expression "H - alcaloïde" rappelant leur origine : Hunteria.

La structure des six autres est précisée :

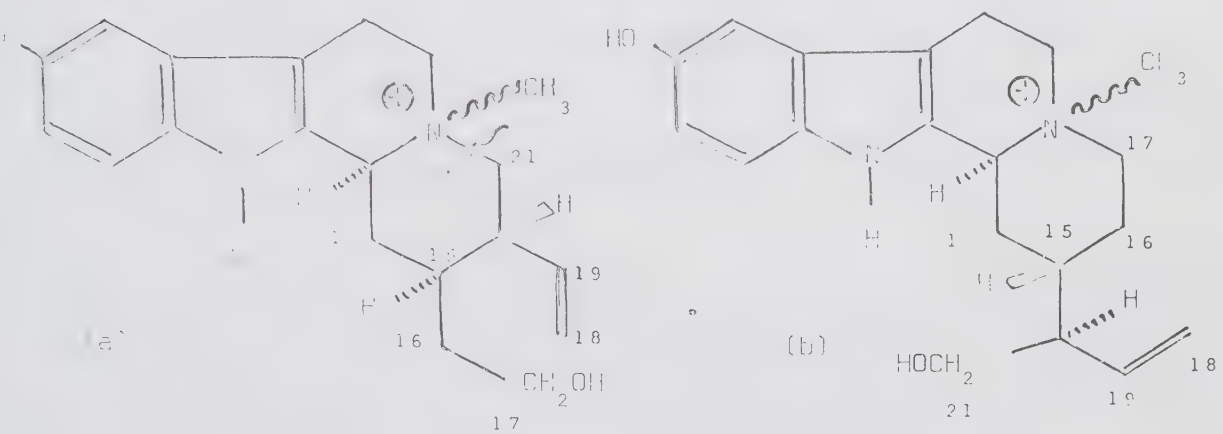
Le N_b- méthyl yohimbol XIV, le N_b-méthyldihydro corynanthéol XV et la N_b-méthylakuammicine XVI sont rapidement identifiés aux produits de N_b-méthylation des bases tertiaires correspondantes bien connues.

C'est par étude cristallographique au moyen des rayons X (21), (22), que sont établies les structures des α et β N_b-méthyl hunterburnine XVII et XVIII.

Ces deux alcaloïdes sont remarquables par le fait qu'ils apparaissent comme des diastéréoisomères au niveau de l'atome d'azote quaternaire N_b.

Mais leur structure apparaît également singulière par le fait qu'ils semblent échapper à la règle générale de configuration 15 α H valable pour tous les autres alcaloïdes indoliques jusqu'ici connus.

En fait, cette exception n'est qu'apparente si l'on remarque que leur structure (b) résulte formellement de l'ouverture de la liaison $C_{21} - N_b$ d'une molécule 15 - α H telle que (a), et d'une rotation de l'ensemble alicyclique de la molécule autour de l'axe de la liaison $C_{14} - C_{15}$ suivie de la fermeture de la liaison $C_{17} - N_b$.



La structure XIX de l'huntrabrine est schématiquement établie par dégradation d'EMDE (20), (27), (28).

L'hunteracine isolée sous forme de chlorure $C_{20}H_{25}ON_2Cl$ présente un chromophore du type Φ - N - C - N analogue à celui de l'échitamine (23), (42).

Au cours de ce travail, sur les bases de type ammonium quaternaire, une nouvelle base tertiaire est isolée : l'hunteramine, formule probable $C_{26}H_{34}O_{10}N_2$ dont la structure n'a pas encore été établie.

Comme le remarquent W.I. TAYLOR et ses collaborateurs, il est intéressant de souligner qu'aucune des bases quaternaires isolées des écorces d'Hunteria eburnea ne correspond à l'un quelconque des nombreux alcaloïdes tertiaires simultanément présents dans cette plante.

Toutes les bases quaternaires isolées appartiennent au type A (yohimbine-corynanthéine) alors que les alcaloïdes tertiaires simultanément présents appartiennent au type B (aspidospermine-éburnamine).

La signification biogénétique exacte de cette remarque échappe encore à notre connaissance mais peut être rapprochée du fait, bien établi à présent, que les alcaloïdes de type B dérivent biogénétiquement d'alcaloïdes intermédiaires de type A. Tout se passe alors comme si la quaternarisation de l'atome d'azote N_b s'opposait à la transformation biogénétique d'alcaloïdes de type A vers ces alcaloïdes de type B.

On remarquera enfin que dans tous les alcaloïdes de type ammonium quaternaire et de structure établie, isolés de l'Hunteria eburné la partie alicyclique est privée du carbone C_{22} habituellement présent, sous forme de carbométhoxyle ($COO - CH_3$).

Pour achever cette étude analytique des travaux antérieurs sur les alcaloïdes des écorces d'Hunteria eburnea, il faut encore ajouter que les chimistes de la firme pharmaceutique suisse GEIGY se sont eux aussi, penchés sur l'étude de cette drogue hypotensive.

U. RENNER (24), (25) décrit l'isolement d'une base ammoniu quaternaire qu'il nomme : hunteriamine, mais dont il ne précise pas la structure.

Plus récemment, C. KUMPF, J. SEIBL et H. SCHMID (26) décrivent et établissent la structure de deux nouveaux alcaloïdes : la pleiocarpoline IX et la pleiocarpolinine X contenues en petite quantité dans les fractions basiques de l'Hunteria eburnea et présents dans le Pleiocarpa pycnantha (K. Schum.) Stapf var. tubicina (Stapf) Pichon et dans le Pleiocarpa mutica Benth.

Ces deux alcaloïdes sont identifiés respectivement à la N_b - oxypleiocarpine IX et la N_b - oxypleiocarpinine X. (29).

En résumé, l'ensemble de ces importants travaux sur les écorces d'Hunteria eburnea se traduit par l'isolement de quelque trente alcaloïdes.

Dix sept d'entre eux sont des bases tertiaires et les structures de quatorze ont été établies ; les formules de l'hunteramine, de la neburnamine et de l'hunterine demeurent inconnues.

Sur les treize alcaloïdes de type ammonium quaternaire, six ont été isolés en très faible quantité, les structures des six autres ont été établies.

On peut regretter que la structure de l'hunteriamine, alcaloïde présenté comme fortement hypotenseur et sensé refléter l'activité des écorces d'Hunteria eburnea, demeure inconnue.

A la suite de cette étude analytique des travaux antérieurs, il était intéressant de regrouper, par analogie chimique, les alcaloïdes isolés.

Sur le tableau n° 4, sont indiqués : le nom des alcaloïdes le numéro des formules, les références bibliographiques relatives à l'isolement et celles relatives aux structures.

Par extension de l'étude qui précède sur l'Hunteria eburnea, il a paru intéressant de faire figurer, sur le tableau n° 5, la nature des alcaloïdes isolés des autres espèces du genre Hunteria.

TABLEAU N° 4

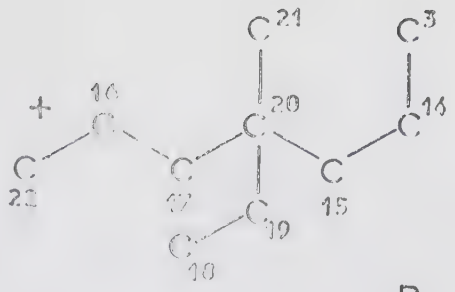
ALCALOÏDES ISOLES DES ECORCES D'HUNTERIA EBURNEA

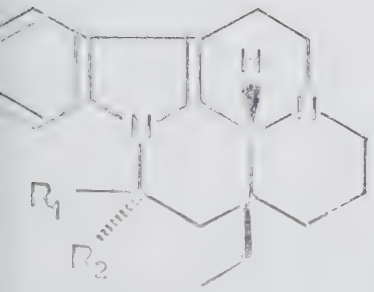
Alcaloïdes	Formules	Structures (tableau n° 6)	Références	
			Isolement	Structures
Eburnamine	$C_{19}H_{24}ON_2$	I	(9)	(10) - (13)
Isoéburnamine	$C_{19}H_{24}ON_2$	II	(9)	(10) - (13)
Eburnamonine	$C_{19}H_{22}ON_2$	III	(9)	(10) - (13)
Eburnaménine	$C_{19}H_{22}N_2$	IV	(9)	(10) - (13)
Pleiocarpine	$C_{23}H_{22}O_4N_2$	V	(14)	(14) - (30)
Pleiocarpamine	$C_{20}H_{22}O_2N_2$	VI	(14)	(31)
Burnamicine	$C_{20}H_{26}O_2N_2$	VII	(14)	(15)
Burnamine	$C_{21}H_{24}O_4N_2$	VIII	(14)	(17)
Pleiocarpoline	$C_{23}H_{28}O_5N_2$	IX	(26)	(26) - (29)
Pleiocarpolinine	$C_{22}H_{28}O_3N_2$	X	(26)	(26) - (29)
Pleiocarpinine	$C_{22}H_{28}O_2N_2$	XI	(19)	(19) - (30)
Pleiocarpinilame	$C_{22}H_{26}O_3N_2$	XII	(19)	(19) - (30)
Kopsinilame	$C_{21}H_{24}O_3N_2$	XIII	(19)	(19) - (30)
N_b-méthyl yohimbol	$C_{20}H_{27}ON_2$	XIV	(21)	(21)
N_b-méthyl dihydrocorynantheol	$C_{20}H_{28}ON_2$	XV	(20)	(20)
N_b-méthylakuammicine	$C_{21}H_{25}O_2N_2$	XVI	(21)	(21) - (22)
^4N_b-méthyl hunterburnine	$C_{20}H_{27}O_2N_2$	XVII	(21)	(21) - (22)
^3N_b-méthyl hunterburnine	$C_{20}H_{27}O_2N_2$	XVIII	(21)	(21)
Huntrabrine	$C_{20}H_{27}O_2N_2$	XIX	(20)	(20)-(27)-(28)
Neburnamine	-	-	(14)	-
Hunterine	$C_{42}H_{52}O_4N_2$	-	(18)	-
Hunteracine	$C_{20}H_{25}ON_2$	-	(20)	-
Hunteramine	$C_{26}H_{34}O_{10}N_2$	-	(20)	-
Hunteriamine	$C_{39}H_{48}O_2N_2$	-	(24) - (25)	-
H. Alcaloïde F	-	-	(20)	-
H. Alcaloïde H	-	-	(20)	-
H. Alcaloïde I	-	-	(20)	-
H. Alcaloïde J	-	-	(20)	-
H. Alcaloïde K	-	-	(20)	-
H. Alcaloïde N	-	-	(20)	-

TABLEAU N° 5

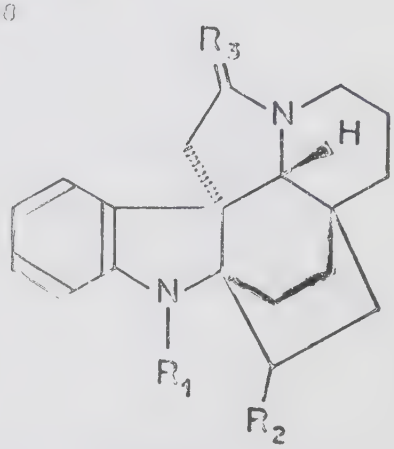
Genre	Partie étudiée	Alcaloïdes	Structures (tableau n°7)	Références	
				Isolement	Structures
...teria ...rymbosa	Feuilles	Corymine	XX	(51)	(51) - (32)
	Feuilles	Eripine	XXV	(33)	(33)
		Erinine	XXIII	(50)	(34)
		Erinicine	XXIV	(50)	(34)
		Corymine	XX	(50)	(51) - (32)
		Alc.PUA-6	-	(50) - (33)	
...teria ...ellata	Graines	Corymine	XX	(32)	(51) - (32)
		Acétyl-corymine	XXI	(32)	(32)
		Isocorymine	XXII	(32)	(32)
	Ecorces de racine	3 alcaloïdes dimères	-	(33)	-

Tableau N°6a.

Type B : TRYPTAMINE + 



I - II - III

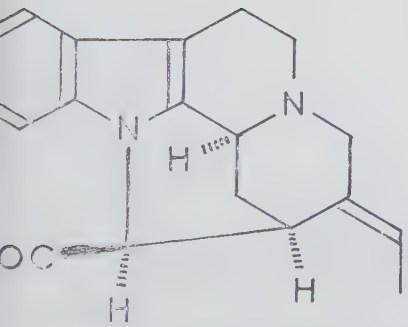


V - IX - X

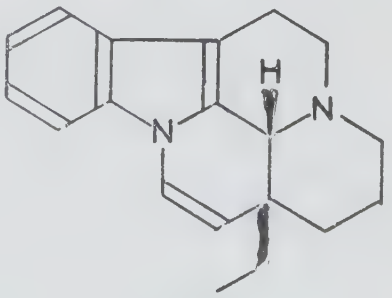
XI - XII - XIII

		R_1	R_2
EBURNAMINE	I	H	OH
ISOEBURNAMINE	II	OH	H
EBURNAMONINE	III	=O	

		R_1	R_2	R_3	Nb
PLEIOCARPINE	V	$COOCH_3$	$COOCH_3$	H_2	–
PLEIOCARPOLINE	IX	$COOCH_3$	$COOCH_3$	H_2	Nb → O
PLEIOCARPOLININE	X	CH_3	$COOCH_3$	H_2	Nb → O
PLEIOCARPININE	XI	CH_3	$COOCH_3$	H_2	–
PLEIOCARPINILAM	XII	CH_3	$COOCH_3$	=O	–
KOPSINILAM	XIII	H	$COOCH_3$	=O	–



PLEIOCARPAMINE VI



EBURNAMENINE IV

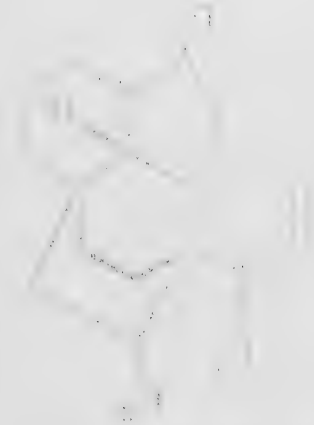
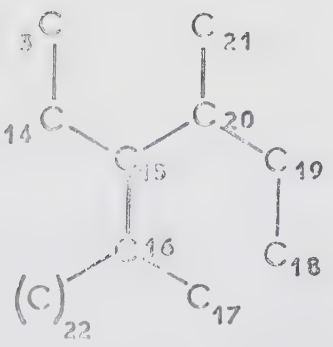
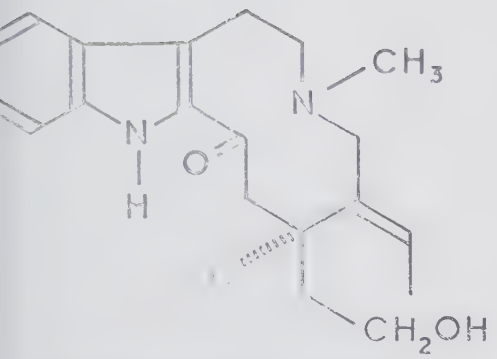


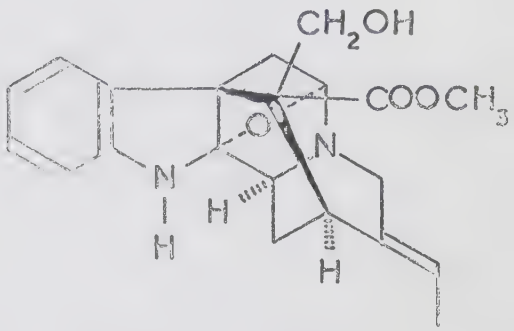
Table n° 6 b.

Type A : TRYPTAMINE +

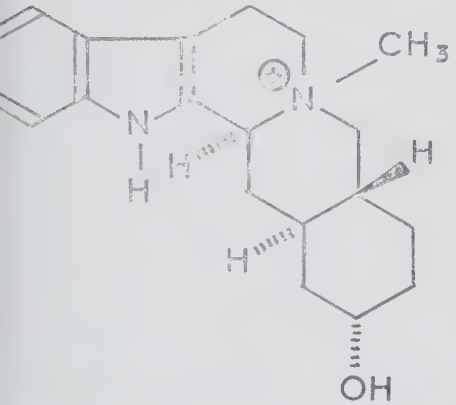




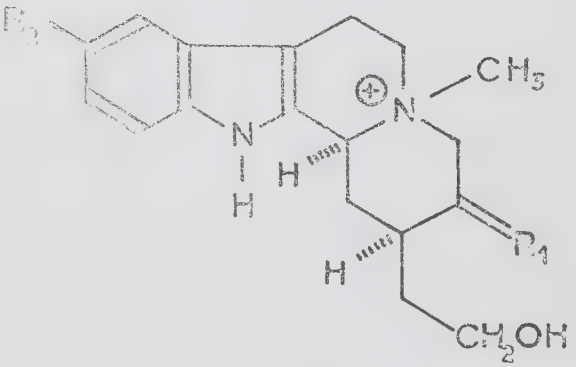
BURNAMICINE VII



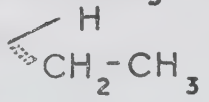
BURNAMINE VIII

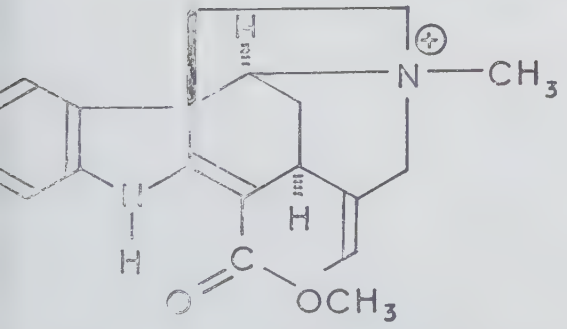


b-METHYL-YOHIMBOL XIV

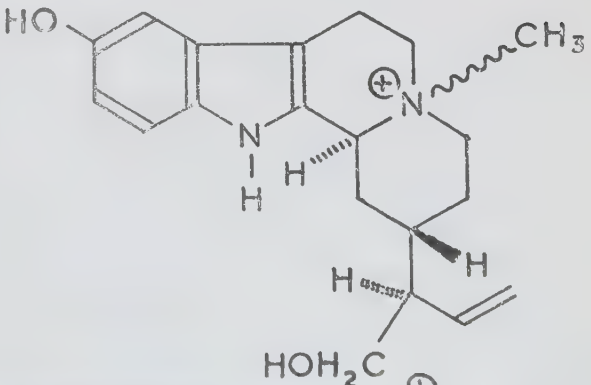


HUNTRADRINE XIX R_1 = CH-CH$_3$, R_2 = OH

Nb METHYLDIHYDRO-CORYNANTHEOL XV R_1 =  , R_2 = H



Nb-METHYL-AKUAMMICINE XVI

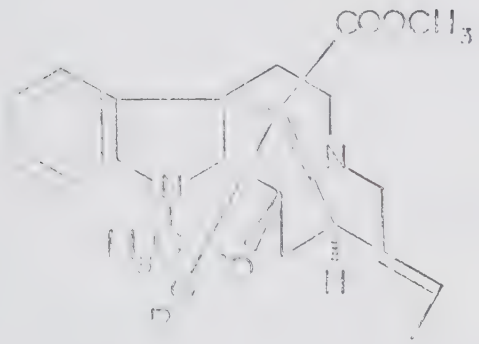


α-N_b METHYL-HUNTERBURNINE XVII

β-N_b METHYL-HUNTERBURNINE XVIII

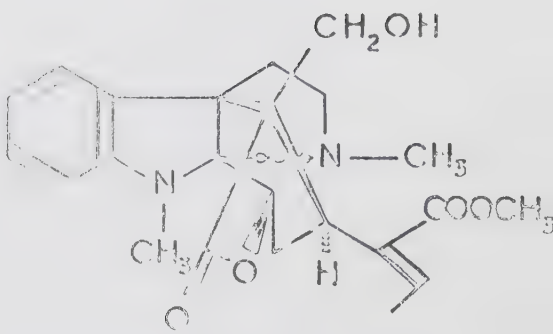
Tableau N° 7.

Type A :

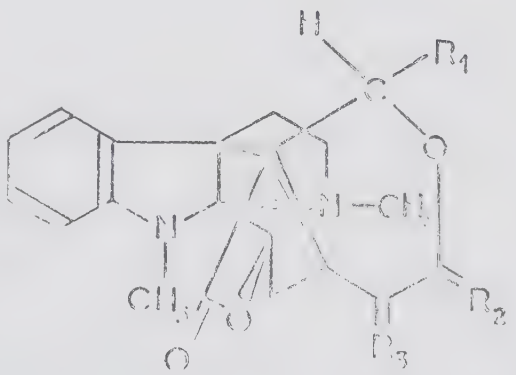


CORYMINE XX R = H

ACETYLCORYMINE XXI R = $COCH_3$



ERIPINE XXV



		R_1	R_2	R_3
ISOCORYMINE	XXII	-OH	<H H	$=CH-CH_3$
ERIINE	XXIII	-H	=O	$=CH-CH_3$
ERIINICINE	XXIV	-H	=O	<H CH_2-CH_3

C H A P I T R E III

TRAVAUX PERSONNELS

PREMIERE PARTIE

CHIMIE EXTRACTIVE : PREPARATION DES ALCALOIDES TOTAUX ET ISOLEMENT DES ALCALOIDES

INTRODUCTION

I - PREPARATION DES ALCALOIDES TOTAUX

A. Etude succinte des écorces de tige, de tronc, et de racine.

B. Etude des alcaloïdes tertiaires des graines.

II - ISOLEMENT D'ALCALOIDES PURS A PARTIR DU BLOC DES ALCALOIDES TERTIAIRES ISSUS DES GRAINES

DEUXIEME PARTIE

STRUCTURE DES ALCALOIDES EXTRAITS DES GRAINES : EBURINE, EBURCINE ET EBURENINE

A. Hypothèse de structure.

B. Etablissement des structures.

PREMIERE PARTIE

CHIMIE EXTRACTIVE : PREPARATION DES ALCALOÏDES TOTAUX ET ISOLEMENT D'ALCALOIDES PURS

INTRODUCTION

Du chapître précédent, il résulte que les travaux antérieurs ont uniquement porté sur les écorces de l'Hunteria eburnea.

De plus, dans ces travaux, les auteurs semblent avoir utilisé indistinctement les écorces de tige et de racine. Il nous a, dès lors, paru intéressant d'étudier succintement la composition des écorces de tige et de tronc, ainsi que celles des racines.

Mais nos travaux ont essentiellement porté sur les graines d'Hunteria eburnea qui n'avaient pas, jusqu'alors, retenu l'attention des phytochimistes (*).

Dans ce chapître, sont décrites les techniques de préparation des alcaloïdes totaux et les procédés d'isolement conduisant aux alcaloïdes purs.

(*) Parallèlement à cette étude des graines, un autre chercheur de notre laboratoire, Madame A. M. MORFAUX, effectue des recherches sur les alcaloïdes des feuilles d'Hunteria eburnea.

I - PREPARATION DES ALCALOIDES TOTAUX

A. ETUDE SUCCINTE DES ECORCES DE TIGE, DE TRONC ET DE RACINE

Cette étude succinte a eu comme buts :

1.- la comparaison de la teneur en alcaloïdes totaux des écorces de tige, de tronc et de racine.

2.- la mise au point d'un procédé préparatif d'isolement de l'éburnamonine.

1.- Comparaison de la teneur en alcaloïdes des écorces de tige, de tronc et de racine

Etant donné le but poursuivi, nous nous sommes intéressé uniquement à l'extraction des bases tertiaires.

Pour des raisons précisées plus loin au paragraphe concernant les graines, la technique suivante a été utilisée pour isoler les alcaloïdes totaux : la poudre d'écorce alcalinisée par trituration avec l'eau de chaux est extraite par de l'acétate d'éthyle. Les solutions extractives obtenues sont épuisées par de l'acide sulfurique dilué ; la phase aqueuse acide, alcalinisée par la soude, est extraite par le chloroforme. Privée de solvant par distillation, cette solution fournit, comme résidu sec, les alcaloïdes totaux.

Parallèlement, une seconde technique a été utilisée : l'agent d'alcalinisation est l'ammoniaque et le solvant primaire de lixiviation : l'éther.

Les rendements observés figurent dans le tableau n° 8, ci-contre.

Partie de plante	Agent d'alcalinisation	Solvant primaire de lixiviation	Reprise par	Solvant secondaire d'extraction	Rendement g/Kg
Ecorces de tige	ammoniaque au demi	éther	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	10
	eau de chaux	acétate d'éthyle	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	11,2
Ecorces de tronc	ammoniaque au demi	éther	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	21,1
	eau de chaux	acétate d'éthyle	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	26
Ecorces de racine	ammoniaque au demi	éther	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	40
	eau de chaux	acétate d'éthyle	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	35

Ces deux techniques fournissent à peu près les mêmes rendements On constate que les écorces de tige renferment sensiblement deux fois moins d'alcaloïdes que les écorces de tronc et celles-ci, environ deux fois moins que les écorces de racine. Ces variations sont assez parallèles à celles observées dans le cas des écorces de Cinchona.

La composition qualitative de ces trois types d'alcaloïdes totaux a été repérée par chromatographie en couche mince (c.c.m.) à l'aide des témoins suivants :

- Eburnamonine
- Eburnaménine
- Eburnamine
- Isoéburnamine
- Corymine

(Tableau n° 9)

TABLEAU N° 9

Chromatographie unidimensionnelle des alcaloïdes de différents type d'écorces

support : Kieselgel G. Merck Alcalin

éluant : benzène 80, éther 15, méthanol 2

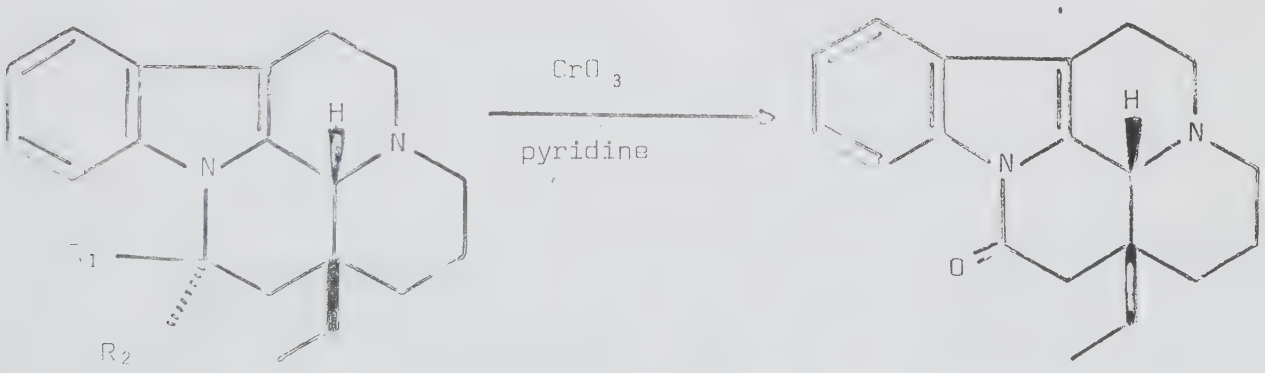
révélateur : réactif de Dragendorff

Comme on le constate sur le schéma ci-contre, des chromatogrammes obtenus, les alcaloïdes totaux (bases tertiaires) des trois origines ont qualitativement la même composition, et les trois alcaloïdes de même type structural : l'éburnamonine, l'éburnamine et l'iso-éburnamine constituent une partie assez importante des alcaloïdes totaux présents.

2.- Mise au point d'un procédé préparatif d'isolement de l'éburnamonine

Pour réaliser un ensemble de travaux poursuivis dans le laboratoire, il m'a été demandé de mettre au point, une méthode de préparation conduisant, à partir des alcaloïdes totaux d'écorces, à la quantité la plus grande possible d'éburnamonine.

W. I. TAYLOR et ses collaborateurs (10) ont antérieurement établi que l'oxydation de l'éburnamine et de l'iso-éburnamine par le complexe chrome-pyridine conduit avec de bons rendements à l'éburnamonine.



I - II III

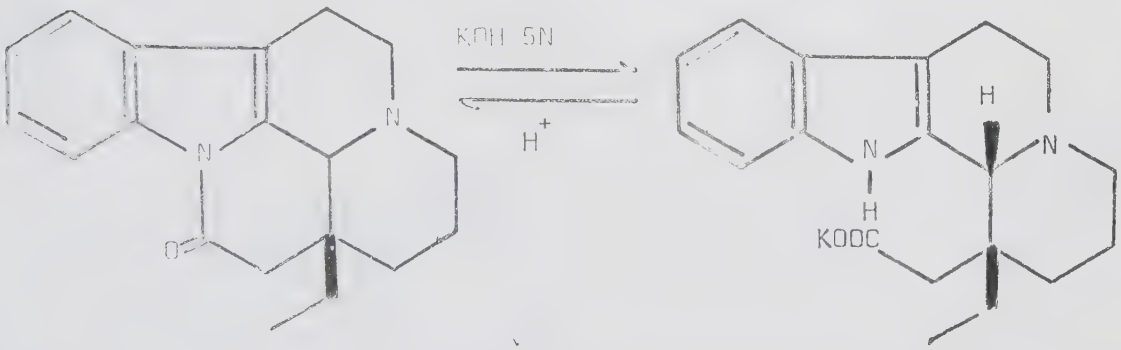
	R_1	R_2
I - Eburnamine	H	OH
II - Isoéburnamine	OH	H
III - Eburnamonine		

Nous avons dès lors mis cette technique à profit, en l'appliquant aux alcaloïdes totaux.

Mais ce même réactif oxydant attaque sans doute bien d'autres alcaloïdes présents, si bien que le rendement en produits transformés atteint seulement 50 % dans le cas des alcaloïdes totaux des écorce de tige, de tronc et de racine.

L'étude en chromatographie sur couche mince du produit réactionnel montre la diminution d'intensité des spots situés dans la région des Rf correspondant à l'éburnamine et l'isoéburnamine (tableau n° 10).

W. I. TAYLOR et ses collaborateurs (10) ont, par ailleurs, montré que l'hydrolyse alcaline de l'éburnamonine conduit à un acide qui se recyclise ensuite aisément en milieu acide.



Cette technique a été reproduite en précisant les conditions opératoires. L'éburnamonine est chauffée successivement en présence d'une solution diluée de potasse, puis en milieu acide, en présence d'acide chlorhydrique. Cette opération permet de récupérer 98 % de l'éburnamonine pure mise en oeuvre.

Remarquant alors que les alcaloïdes tertiaires des écorces autres que l'éburnamonine (et bases pentacycliques apparentées) comportent presque toujours un groupement carbo-méthoxyle, nous avons songé à opérer une hydrolyse alcaline du bloc des alcaloïdes transformés, résultant de l'oxydation, puis de faire suivre cette opération d'un chauffage en milieu acide et d'une extraction par un solvant organique du milieu alcalinisé par la soude.

Cette technique hydrolytique devait logiquement priver le bloc des alcaloïdes précédemment transformés par oxydation, d'un certain nombre de bases primitivement porteuses d'un groupement $COOCH_3$ et d'aboutir ainsi à un bloc d'alcaloïdes purifiés, enrichi en éburnamonine.

TABLEAU N° 10

Aspect des chromatogrammes avant et après oxydation

des alcaloïdes totaux de différentes écorces

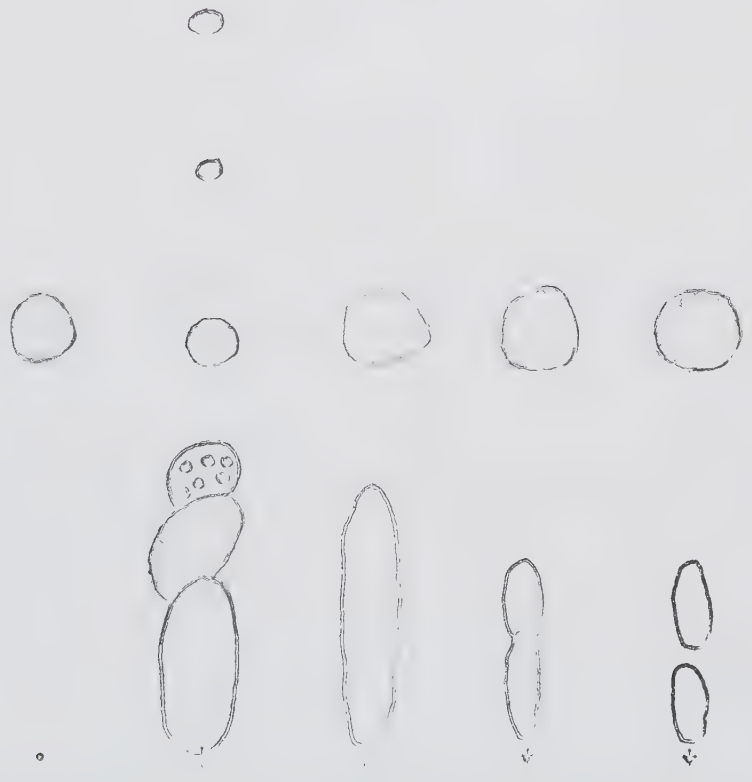
Alcaloïdes totaux avant oxydation

Alcaloïdes totaux après oxydation

Le rendement, à la suite de cette hydrolyse, est de l'ordr de 20 %.

L'étude en chromatographie sur couche mince du produit réactionnel final révèle effectivement une grande simplification de compo sition et un spot très majoritaire au niveau de celui de l'éburnamonine de référence.

TABLEAU N° 8



Eburnamonine

Alcaloïdes totaux avant oxydation

Alcaloïdes totaux après oxydation

Alcaloïdes totaux après hydrolyse

Alcaloïdes totaux après oxydation puis filtration sur alumine sans hydrolyse.

En fait, l'éburnamonine peut alors en être séparée par simple cristallisation dans l'éther.

Les bilans moyens observés sont les suivants pour 100 g d'alcaloïdes totaux primitifs (tableau n° 12).

TABLEAU N° 12

Partie de plante	Rendements en		
	Alcaloïdes obtenus après oxydation	Alcaloïdes obtenus après hydrolyse	Eburnamonine cristallisée
Ecorces de tige	48 %	24 %	8 %
Ecorces de tronc	51 %	25 %	8 %
Ecorces de racine	52 %	25 %	9 %

Parallèlement à cet essai, une autre technique est employée. Les alcaloïdes bruts obtenus après oxydation sont filtrés sur alumine. La chomatographie sur couche mince montre la présence d'un spot majoritaire au niveau de l'éburnamonine (tableau n° 11). La cristallisation dans l'éther permet d'obtenir l'éburnamonine pure. Les bilans moyens sont les suivants (tableau n° 13).

TABLEAU N° 13

Partie de plante	Rendements en		
	Alcaloïdes obtenus après oxydation	Alcaloïdes obtenus après filtration (fractions benzéniques)	Eburnamonine cristallisée
Ecorces de tige	48 %	25 %	15 %
Ecorces de tronc	51 %	26 %	15 %
Ecorces de racine	52 %	25 %	16 %

B. ETUDE DES ALCALOÏDES TERTIAIRES DES GRAINES

L'extraction d'alcaloïdes à partir de graines quelconques pose un problème technique assez délicat en raison du contenu lipidique qui a tendance à provoquer des émulsions lors des épuisements liquide-liquide au cours des purifications ultérieures.

Dans le cas présent, deux types de méthodes ont été utilisées :

1er type : lixiviation sans alcalinisation préalable de la poudre

Comme solvant primaire, nous avons d'abord essayé le méthanol ; l'extrait obtenu par distillation du solvant est repris à froid par de l'acide sulfurique dilué ; après lavage par de l'éther, la phase aqueuse acide est alcalinisée par l'ammoniaque et les alcaloïdes déplacés sont extraits par le chloroforme utilisé de façon constante, ici, comme solvant extractif secondaire.

Les échanges liquide-liquide sont rendus extrêmement pénibles par formation d'émulsions tenaces et les alcaloïdes totaux obtenus (rendement 35 g/Kg) sont souillés de lipides.

Les rendements sont précisés sur le tableau n° 14.

Dès lors, nous avons eu recours, comme solvant primaire, à de l'éther de pétrole, mais le rendement en alcaloïdes totaux est faible. Une deuxième extraction des marcs avec le méthanol permet d'obtenir une nouvelle quantité d'alcaloïdes totaux. D'après une étude en chromatographie sur couche mince, les deux fractions d'alcaloïdes totaux semblent avoir la même composition qualitative. Si le rendement global est relativement correct, la technique est longue en raison de ces deux lixiviations successives.

Afin d'éviter cette duplication, nous avons eu recours au chlorure de méthylène comme solvant primaire.

Le rendement obtenu (28 g/Kg) est un peu faible, semble-t-il, et cette fois encore, la formation d'émulsions rend difficile les extractions liquide-liquide.

TABLEAU N° 14

[illegible] sans alcalinisation préalable de la poudre

[illegible]	[illegible] acide	Solvant secondaire d'épuisement	Rendement g/Kg	Observations
[illegible]	[illegible] sulfurique 1 / 2	chloroforme	35 g	émulsions tenaces
1°) [illegible]	[illegible] sulfurique 1 / 2	chloroforme	10 g	
2°) [illegible]	[illegible] sulfurique 1 / 2	chloroforme	20 g	émulsions
[illegible]	[illegible] sulfurique 1 / 2	chloroforme	28 g	émulsions tenaces

Devant ces difficultés, un deuxième type d'extraction a été pratiqué.

2ème type : lixiviation par un solvant organique non miscible à l'eau, de la poudre préalablement alcalinisée

Quelques essais préliminaires d'alcalinisation par l'ammoniaque ont encore conduit à des émulsions, C'est alors que nous avons utilisé comme agent alcalin : l'eau de chaux (suivant Pharmacopée Française, 1937), qui est une base forte déplaçant aisément les alcaloïdes mais susceptible de former avec les acides gras, les phosphates et phospholipides, des combinaisons peu solubles.

Avec cet agent alcalin, les émulsions au stade des épuisements liquide-liquide ont été peu importantes et une simple décantation a permis une séparation efficace et rapide des deux phases liquides.

Divers solvants primaires et secondaires ont été utilisés. Comme on peut le voir sur le tableau n° 15, les rendements obtenus sont du même ordre de grandeur, quel que soit le solvant primaire utilisé.

Pour les extractions portant sur un poids important de graines de l'ordre de 5 Kg, l'acétate d'éthyle a été préféré en raison de sa faible toxicité et des risques réduits d'inflammation.

La composition qualitative des alcaloïdes totaux obtenus a été étudiée en chromatographie sur couche mince unidimensionnelle et bidimensionnelle (tableaux n° 16 et n° 17).

TABLEAU N° 15

Extraction après alcalinisation préalable de la poudre

Alcalinisation par	Solvant primaire de lixiviation	Reprise acide par	Solvant secondaire d'épuisement	Rendement g/Kg	Observations
eau de chaux	benzène	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	39 g	émulsions tenaces
eau de chaux	éther	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	[illegible] g	[illegible]
eau de chaux	acétate d'éthyle	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	41 g	pas d'émulsion
eau de chaux	chlorure de méthylène	acide sulfurique à 2 %	chloroforme	40 g	pas d'émulsion

TABLEAU N° 16

Chromatographie unidimensionnelle des alcaloïdes totaux des graines

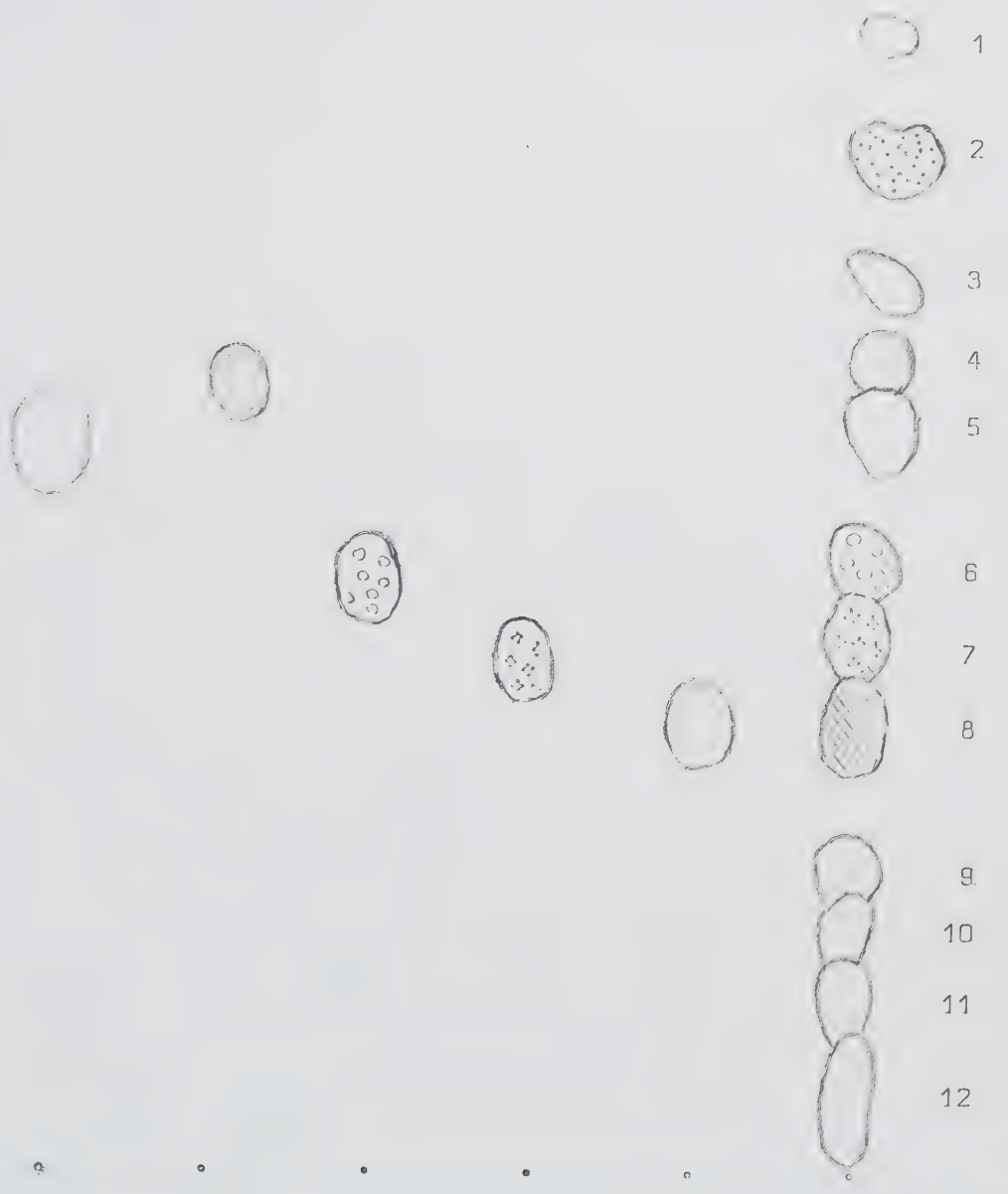
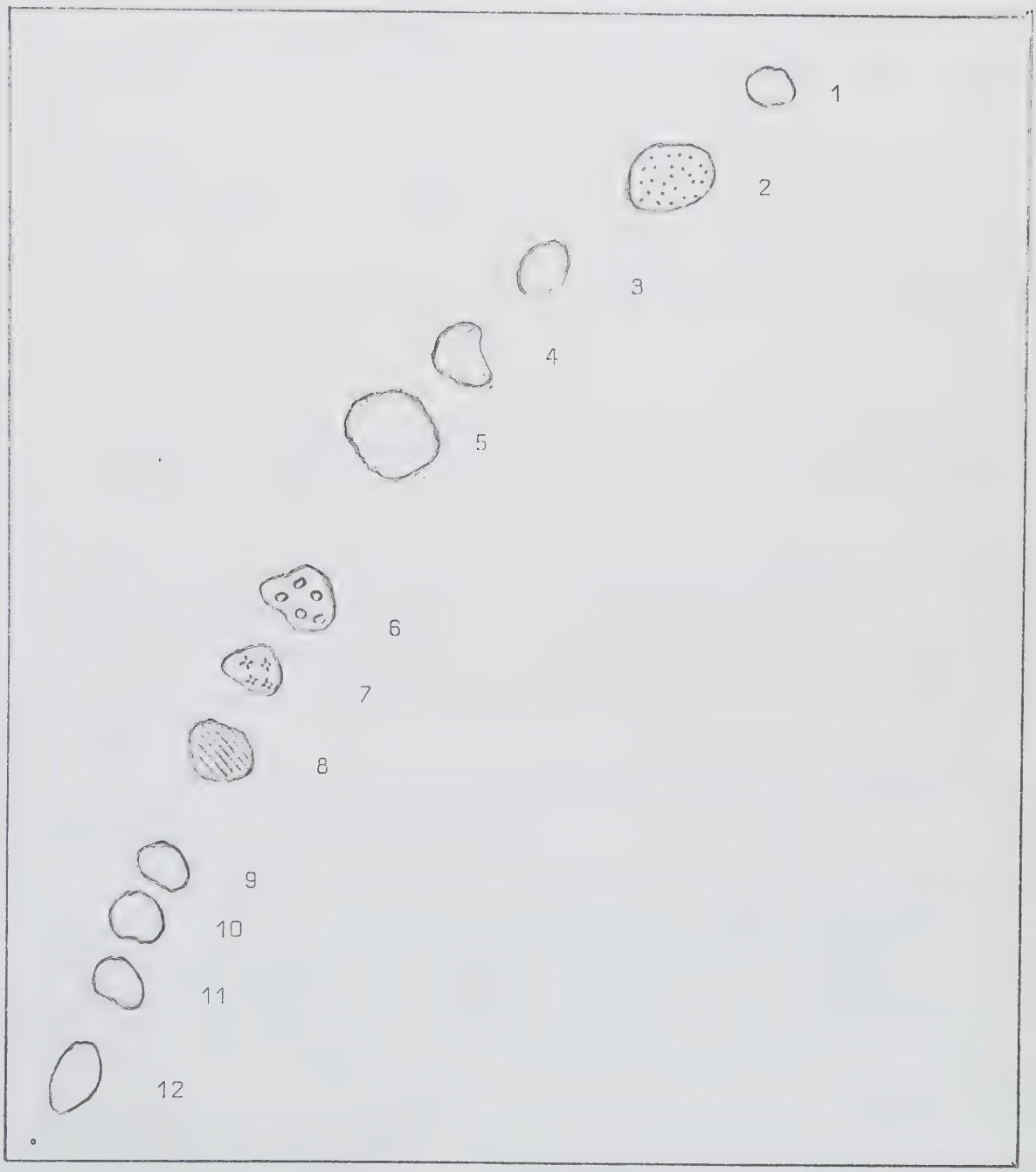


TABLEAU N° 17

Chromatographie bidimensionnelle des alcaloïdes totaux des graines



ANT 1/

SOLVANT 2/

TABLEAU N° 17 BIS

Chromatographie sur couche mince	Support	Solvant de développement	Révélateur
unidimensionnelle	Kieselgel G Merck alcalin	benzène 80 éther 25	réactif de Dragendorff
bidimensionnelle	Kieselgel G Merck alcalin	1°) benzène 80 éther 25 méthanol 2 2°) benzène 80 éther 40 méthanol 2	réactif de Dragendorff

Après quelques tatonnements, les solvants de développemer cités dans le tableau n° 17 Bis, se sont révélés les plus efficaces.

Un réactif habituellement utilisé dans la série des alcaloïdes indoliques, le sulfate cérique ammoniacal en solution, n'a pas apporté, ici, d'éléments d'informations supplémentaires : tous les spots sont pareillement révélés en jaune-orangé : seul le spot 11 est révélé en bleu.

La révélation en lumière ultra-violette ne fournit pas d'informations particulières.

Le schéma des chromatogrammes obtenus est reproduit ci-contre. Les quelque douze taches sont assez nettement séparées et laisse présager la présence d'un nombre au moins égal d'alcaloïdes de polarités différentes.

Par comparaison avec les chromatogrammes obtenus avec les écorces, on peut conclure, en première approximation, que dans les graines, les alcaloïdes peu et moyennement polaires sont présents en plu grande abondance, alors que, dans les écorces, ce sont les alcaloïdes très polaires qui dominent.

C - ETUDE DES BASES QUATERNAIRES DES GRAINES

Les eaux-mères provenant de l'épuisement par le solvant secondaire utilisé pour séparer les bases tertiaires, sont rassemblées, amenées à pH 5 au moyen d'acide acétique et concentrées sous pression réduite.

Après addition d'une solution concentrée de perchlorate de sodium, un précipité amorphe de perchlorate d'alcaloïdes quaternaires est isolé (rendement : 3,3 g/Kg).

Ce précipité, cristallisé dans le méthanol, fournit le perchlorate d'un alcaloïde quaternaire pur, identifié par ses constantes physico-chimiques au perchlorate de N_b méthyl (-) akuammicine XVI préparé à partir d'un échantillon de (-) akuammicine de référence.

II - ISOLEMENT D'ALCALOIDES PURS A PARTIR DU BLOC DES ALCALOIDES TERTIAIRES ISSUS DES GRAINES

En vue de l'isolement d'alcaloïdes purs, le bloc des alcaloïdes tertiaires issus des graines est dissous dans du benzène.

Après élimination par filtration d'un faible insoluble, la solution est versée sur une colonne d'alumine d'activité III, selon BROCKMANN. L'élution progressive est réalisée par des solvants ou mélanges de solvants de polarité croissante : benzène pur, mélanges benzène-éther de plus en plus riches en ce dernier solvant, éther pur, mélanges éther-méthanol et, finalement, méthanol pur.

Le tableau n° 18, relatif à une opération portant sur 12,5 grammes d'alcaloïdes totaux, rend compte du développement de cette chromatographie.

Chaque fraction recueillie est soumise séparément à une analyse chromatographique en couche mince. Les fractions présentant un chromatogramme semblable, sont réunies et purifiées, soit par cristallisation dans un solvant approprié, soit par chromatographie en couche épaisse, pour atteindre les alcaloïdes purs.

Certaines fractions, plus complexes, sont de nouveau chromatographiées sur colonne d'alumine avant d'effectuer cette purification (tableau n° 19). Les noms des huit alcaloïdes purs ainsi isolés, les poids obtenus, ainsi que les rendements par kilogramme de graines observés, figurent dans les trois dernières colonnes des tableaux n° 18 et n° 19.

La séparation de quatre de ces alcaloïdes est difficile : en effet, l'éburine, l'éburénine et l'éburnaménine ne sont isolées qu'à l'état amorphe et l'éburcine ne cristallise que très difficilement ; de plus, l'éburine et l'éburnaménine sont présentes en très petite quantité dans les graines, et l'éburénine ne s'y trouve qu'à l'état de traces (0,032 g/Kg). Ceci nécessite l'emploi d'une technique de séparation plus fine, la chromatographie sur couche épaisse.

Plusieurs opérations de ce type ont été réalisées. A part quelques variations quantitatives, il n'a pas été observé de différences importantes d'une opération à l'autre.

Chromatographies sur colonne d'alumine des bases tertiaires

TABLEAU N° 18

Solvant d'élution	Numéro et poids des fractions obtenues	Solvant de cristallisation		Alcaloïdes purs isolés		
				Nom	Poids isolé	Rendement g/Kg graines
benzène	1 à 3 : 5,90 g	hexane	5 *	éburnamonine	1,20 g	4 g
benzène éther 99-1	25 à 30 } 0,324 g	éther	6 *	isoéburnamine	0,122 g	0,4 g
benzène éther 98-2	31 à 35					
benzène éther 90-10	49 à 63 : 2,23 g	méthanol-éther	8 *	éburnamine	0,800 g	2,5 g
benzène éther 80-20	66 à 70 } 1,807	éther	7 *	corymine	0,512 g	1,6 g
éther	71 à 74					

Les numéros correspondent aux spots repérés sur les c.c.m. des tableaux n° 16 et n° 17.

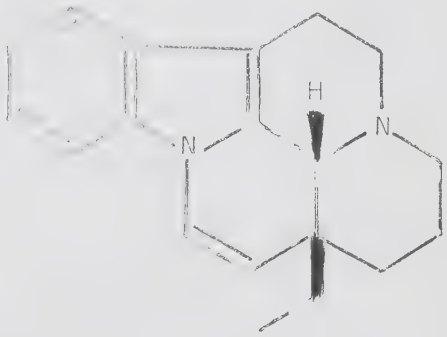
TABLEAU N° 19

Solvant d'élution	Numéro et poids des fractions obtenues	c. c. m.	Solvant de cristallisation ou c. c. e.		Alcaloïdes purs isolés		
					Nom	Poids isolé	Rendement g/Kg graines
benzène éther 99-1 benzène éther 90-10	16 à 28 : 0,422 g	3 spots	c. c. e.	1 3 4	éburine éburénine éburnaménine	0,150 g 0,010 g 0,130 g	[illegible] g [illegible] g [illegible] g
benzène éther 50 éther	39 à 42 43 à 50 } 1,65 g	3 spots	c. c. e. puis cristallisation dans l'hexane	2	éburcine	1 g	3,2 g

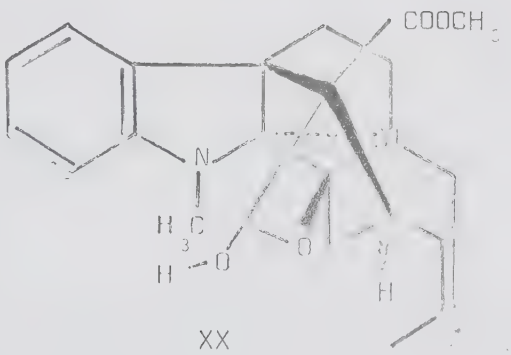
c. e. signifie chromatographie en couche épaisse.

La nature chimique de cinq des huit alcaloïdes isolés a pu être rapidement reconnue par comparaison des propriétés physiques trouvées avec celles fournies par la bibliographie, et par comparaison directe des produits isolés avec des échantillons de référence. Les cinq alcaloïdes ainsi identifiés sont les suivants : (+) éburnaménine IV, (+) éburnamonine III, (-) éburnamine I, (+) isoéburnamine II et corymine XX.

I



IV



XX

Trois autres alcaloïdes se révèlent nouveaux et ont reçu les noms suivants : éburine, éburcine et éburénine.

Leurs principales constantes physico-chimiques sont rassemblées dans le tableau n° 20.

Parallèlement, les constantes physico-chimiques des cinq alcaloïdes identifiés sont réunies dans le tableau n° 21.

En conclusion de ce paragraphe relatif à l'isolement, il apparaît que les graines d'Hunteria eburnea sont particulièrement riches en éburnamonine (4 g/Kg) et constituent, sur le plan des rendements, la matière première la plus intéressante pour l'extraction de cet alcaloïde.

Cette remarque est cependant tempérée par le fait qu'un arbre adulte fournit annuellement 1 Kg seulement de graines en bon état.

TABLEAU N° 20

Noms	Formules	F	$(\alpha)_D$ (chloroforme)	Spectre U.V. λ max. n. m. (log ε)	Spectre I.R. cm
Eburine	$C_{21}H_{28}O_2N_2$	amorphe	- 18°	245 (3,87) 310 (3,53)	1610 1725 3400
Eburcine	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	80°	+ 61°	242 (4,13) 285 (3,53) 290 (3,51)	1603 1710 1733
Eburénine	$C_{19}H_{24}N_2$	amorphe	+ 143°	225 262	1585 1618

Comme dans le cas des alcaloïdes tertiaires issus des écorces, les fractions riches en éburnamine et isoéburnamine provenant des chromatographies précitées peuvent être oxydées sélectivement par le complexe oxyde de chrome VI - pyridine et fournissent ainsi un supplément d'éburnamonine.

L'éburcine est quantitativement le second alcaloïde principal des graines d'Hunteria eburnea (rendement 3,2 g/Kg), mais son isolement à l'état pur est délicat.

Les six autres alcaloïdes isolés : éburine, éburénine, éburnaménine, éburnamine, isoéburnamine et corymine sont présents en plus faible quantité.

Deux autres alcaloïdes présents à l'état de traces ont été repérés, mais n'ont pu être isolés à l'état de pureté suffisante pour en aborder l'étude physico-chimique.

TABLEAU N° 21 *

Alcaloïdes	Numéros de formules	F°	$(\alpha)_D$ (chloroforme)	Spectres U.V. λ max. n. m. (log ε) **	
(-) Eburnamonine	III	176°	+ 96°	242 265 302	(4,30) (4,02) (3,68)
(+) Eburnaménine	IV	amorphe	+ 170°	225 260 300	(4,32) (4,45) (3,85)
(-) Eburnamine	I	185°	- 77,5°	229 280	(4,45) (3,90)
(+) Isoéburnamine	II	195°	+ 106°	229 282	(4,45) (3,97)
Corymine	XX	182°	+ 27°	255 315	(4,04) (3,42)

* Pour les références bibliographiques concernant les alcaloïdes, se reporter aux tableaux n° 4 et n° 5.

** Déterminés dans l'éthanol à 96° neutre.

DEUXIEME PARTIE

ALCALOÏDES EXTRAITS DES GRAINES : EBURINE, EBURCINE ET EBURENINE

A. DETERMINATION DE STRUCTURE

C'est par l'analyse des données spectrales que des hypothèses structurales ont pu être avancées pour ces trois alcaloïdes :

EBURINE : (spectres U.V., I.R., de R.M.N. et de masse pages 108 et 109).

Obtenue à l'état amorphe, l'éburine $(\alpha)_D$ - 18° (chloroforme) possède la formule globale $C_{21}H_{28}O_2N_2$ établie par spectrométrie [illegible].

Elle présente un spectre U.V. de type indolinique à deux maximums situés à λ max. (log ε) 245 (3,87) et 310 (3,53) nanomètres.

Sur son spectre I.R., apparaît une bande intense à 1725 cm^{-1} attribuable au carbonyle d'un groupement ester non conjugué. La présence sur le spectre de R.M.N. d'un singulet (3 protons) à 3,75 ppm oriente vers l'hypothèse d'un groupement carbométhoxyle ($COOCH_3$). L'aspect du triplet (3 protons) centré sur 0,5 ppm s'accorde avec la présence d'une chaîne éthyle.

Mais c'est l'examen du spectre de masse qui a conduit à une hypothèse de structure. On y relève, en plus du pic moléculaire à m/e 340, des pics à m/e 309 ($M^+ - OCH_3$), à m/e 281 ($M^+ - COOCH_3$) et, surtout, la série des pics : A, B, C, D et E, respectivement à m/e 254 ($M^+ - CH_2 = CH\text{-}COOCH_3$) 210, 144, 130 et 124, tout à fait caractéristiques de la fragmentation des alcaloïdes du type aspidospermine (36), (40).

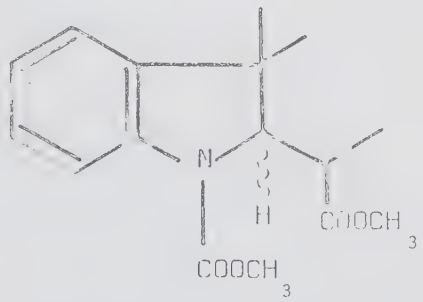
De façon plus précise encore, le spectre de masse de l'éburine est identique à celui de la dihydro-2,16 vincadifformine (31), (33).

Le mécanisme couramment admis (36) de la formation de ces fragments ioniques est reporté sur le tableau n° 22.

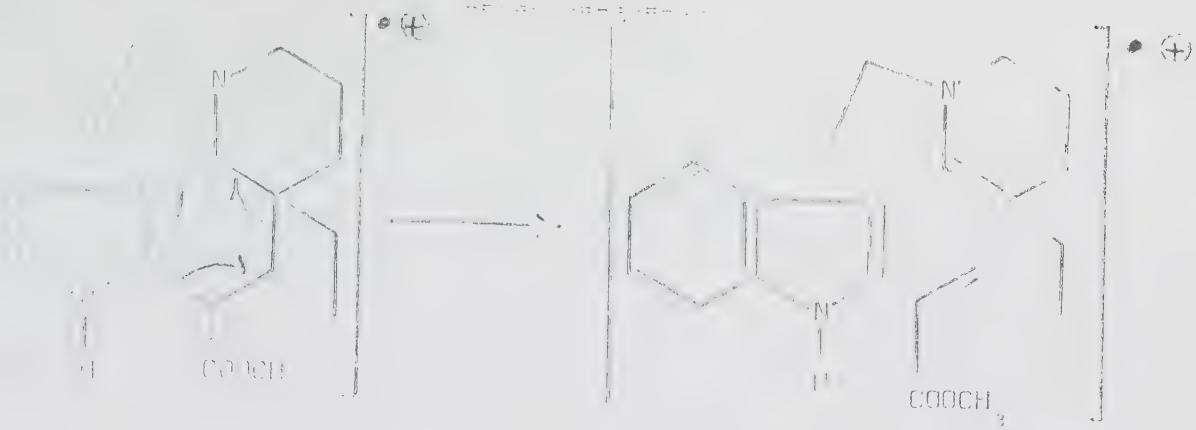
L'ensemble de ces analyses spectrales laisse penser que l'éburine possède, abstraction faite de toute considération stéréochimique, le même enchaînement structural que la dihydro-2,16 vincadifformine ou tétrahydro-2,16-14,15 tabersonine.

EBURCINE : (spectres U.V., I.R., de R.M.N. et de masse pages 110 et 111).

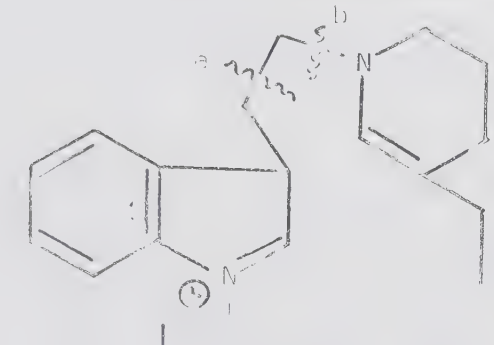
Obtenue à l'état cristallisé, l'éburcine F = 80°, $(\alpha)_D^{20}$ - 61° (chloroforme) possède la formule globale $C_{23}H_{30}O_4N_2$ établie par spectrographie de masse (pic moléculaire M^+ à m/e 398). Son spectre U.V. à deux maximums et un épaulement situés à 242, 285 et 290 nanomètres est comparable à celui de la pleiocarpine V (39) (tableau page 33), et laisse suspecter la présence d'un chromophore de type $N_{(a)}$-carboxyalcoyl-indoline.



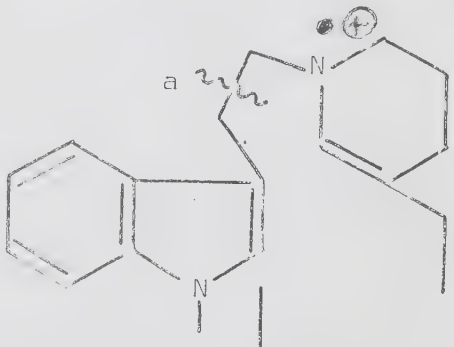
Sur son spectre I.R. apparaît dans la région des carbonyles une large bande à 1715 $^{cm-1}$ flanquée de deux épaulements situés à 1710 et 1733 $^{cm-1}$, qui peuvent être attribués respectivement au groupement uréthanne du chromophore et à un groupement ester non conjugué. La présence de deux singulets de 3 protons chacun, situés à 3,80 p.p.m. et 3,75 p.p.m. sur le spectre de R.M.N. renforce et précise l'hypothèse précédente (N - $COOCH_3$ et $COOCH_3$).



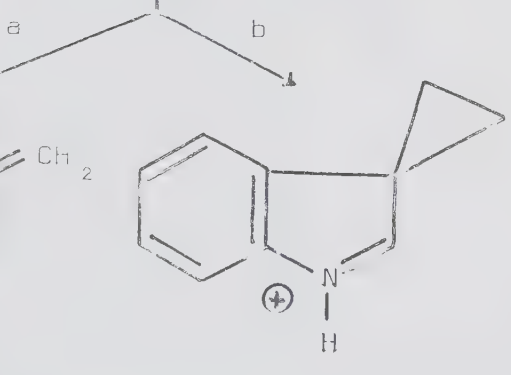
III



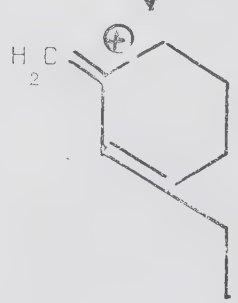
A : m/e 254



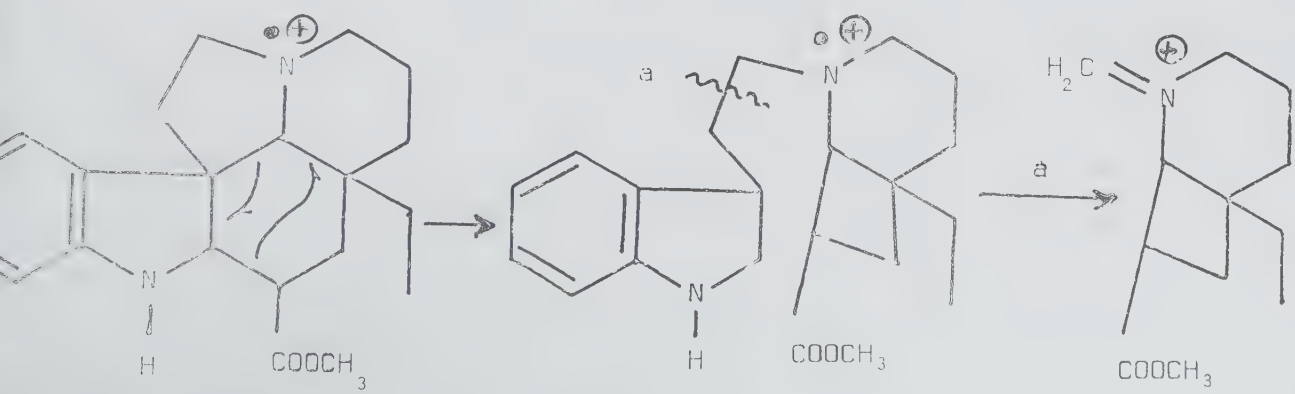
A' : m/e 254



C : m/e 144



E : m/e 124

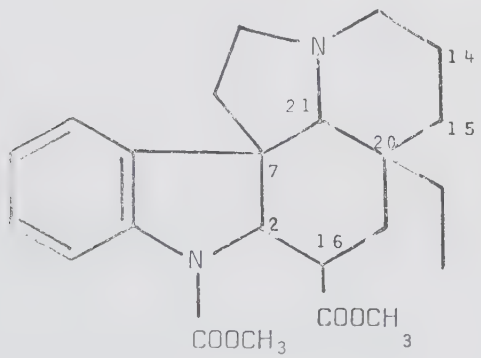


Comme dans le cas de l'éburine, l'aspect du triplet (3 protons) centré sur 0,5 p.p.m., s'accorde avec la présence probable d'une chaîne éthyle.

Sur le spectre de masse, un pic intense à m/e 312 (28 % du pic de base à m/e 124), correspond à la perte d'acrylate de méthyle.

La formation directe de ce fragment à partir de l'ion moléculaire est montrée par la présence d'un pic métastable à m/e 244-245 (calculé pour 398 → 312 : m* 244,58).

Sous toutes réserves concernant la stéréochimie, l'ensemble des données spectrales précitées conduit à proposer, pour l'éburcine, l'hypothèse structurale XXVII$_a$ et à considérer cet alcaloïde comme un dérivé du type N$_{(a)}$ - carbométhoxy-dihydro - 2,16 vincadifformine.



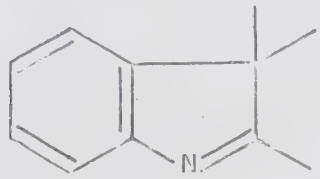
XXVII$_a$

Remarque : la position inhabituelle du signal en R.M.N. de la chaine éthyle, montre toutefois qu'il y a similitude de configuration entre l'éburine et l'éburcine.

ÉBURÉNINE :

Isolée à l'état amorphe, l'éburénine $(\alpha)_D^{20}$ + 143° (chloro-
e) possède la formule globale $C_{19}H_{24}N_2$ établie par spectrométrie de masse (spectre U.V., I.R., de masse, pages 106 et 107).

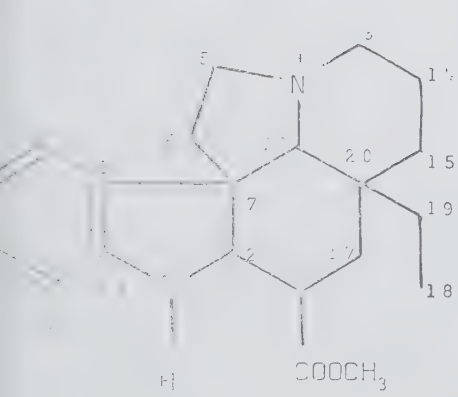
Elle présente un spectre U.V. (max. à λ 225 et 262 nm) un spectre I.R. (bandes à 1585 et 1618 cm^{-1}) caractéristiques d'un chromophore de type indolénine :



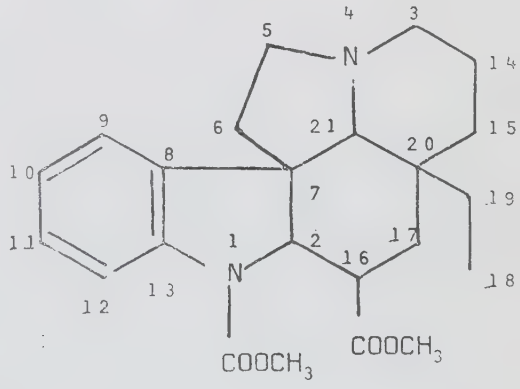
Son spectre de masse est en tous points, identique à celui de la déhydro-1,2 descarbométhoxy-dihydro-2,16, vincadifformine ou déhydro-1,2 aspidospermidine $XXVIII_a$ (37), (38).

D. ETABLISSEMENT DES STRUCTURES

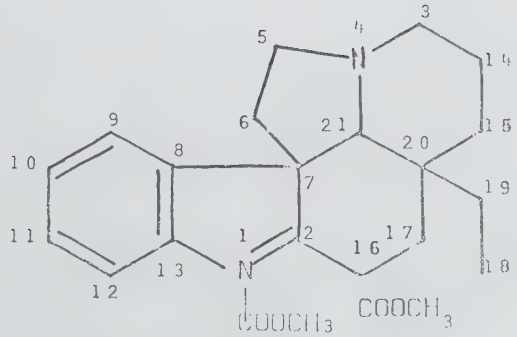
Au terme de l'étude spectrale précitée, des hypothèses structurales ont pu être formulées pour les trois alcaloïdes : éburénine $XXVIII_a$, éburine $XXVI_a$ et éburcine $XXVII_a$.



$XXVI_a$



$XXVIII_a$



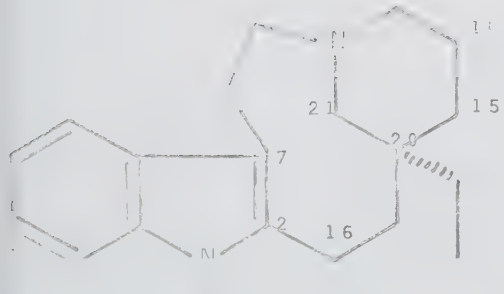
$XXVII_a$

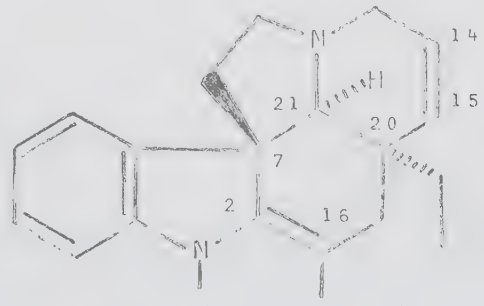
Il importe, à présent, de confirmer ces hypothèses par la voie des corrélations chimiques, et de préciser, en particulier, la configuration absolue de ces trois alcaloïdes.

Les problèmes de stéréochimie concernant l'éburénine, l'éburine et l'éburcine, s'étant trouvés résolus comme il sera expliqué ci-dessous par corrélation avec la tabersonine, il apparaît nécessaire d'exposer d'abord les connaissances acquises sur la configuration de cet alcaloïde.

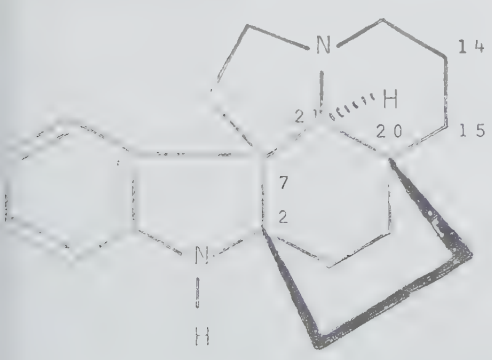
En effet, la configuration absolue de la (-) tabersonine XXIX est connue et résulte, d'une part de corrélations avec la (+) québrachamine (46) et, d'autre part, d'intercorrélations avec la minovincine (47), l'aspidofractinine (48) et la kopsine (49).

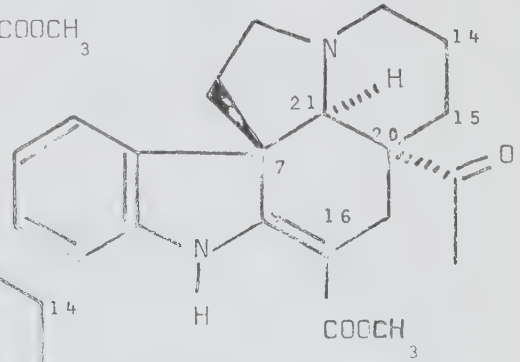
Certes, une inversion au niveau des centres 7 et (ou) 21 dûe à une fragmentation de type rétro-Mannich au cours de ces transformations ne saurait être, à priori, exclus. Mais des expériences récentes (44), montrent qu'un tel équilibre est de toutes façons en faveur de la configuration même de la tabersonine, qui n'est par conséquent pas modifiée au cours de cette suite de corrélations.



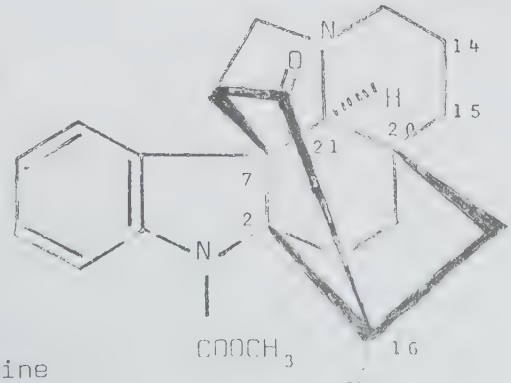


(-) tabersonine
XXIX





minovincine



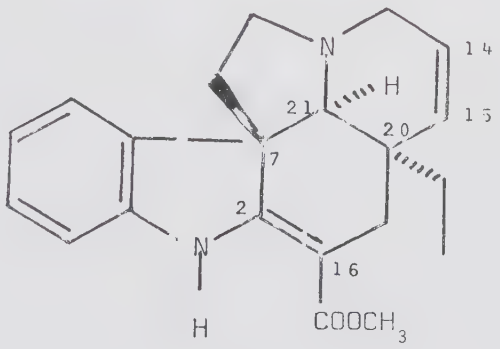
Kopsine

EBURENINE

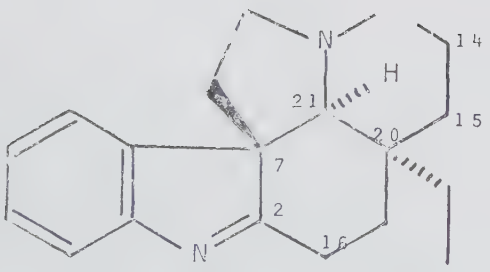
Etant donné l'hypothèse ci-dessus formulée, il était normal de s'adresser à la tabersonine XXIX pour tenter une corrélation chimique.

Par chauffage en milieu chlorhydrique à 105°, la (-) dihydro-14,15 tabersonine conduit à l'indolénine XXX ou (-) déhydro-1,2 aspidospermidine (43), (46) qui ne se différencie de l'éburénine que par le sens de son pouvoir rotatoire.

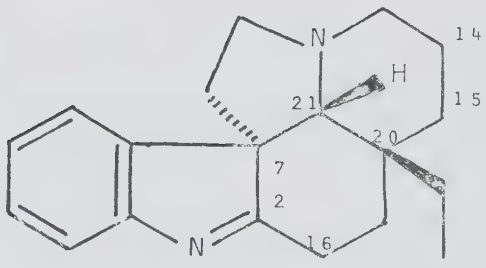
La structure antipodale de l'éburénine $XXVIII_b$ s'en trouve ainsi établie.



XXIX



XXX



$XXVIII_b$

ÉBURINE ET ÉBURCINE

Sur la base de l'analyse spectrale précitée, l'éburcine apparaît comme le dérivé N_a-méthyl-uréthanne de l'éburine.

Il importait de vérifier, d'abord, cette hypothèse par la voie des corrélations chimiques.

A. CORRELATION EBURINE - EBURCINE PAR VOIE REDUCTRICE

(Tableaux pages 66 et 67).

Par réduction au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium, l'éburine XXVI$_a$ fournit un alcool : l'éburinol $C_{20}H_{28}ON_2$ XXXI. L'action du même réactif sur l'éburcine engendre, en fait, trois produits

1.- le plus polaire est identique à l'éburinol XXXI $C_{20}H_{28}ON_2$

2.- le deuxième, $C_{21}H_{30}ON_2$, de polarité moyenne, apparaît être, d'après l'analyse par spectrométrie de masse, le dérivé N_a-méthyl éburinol XXXII. Ce dérivé a aussi été reproduit par réduction au moyen de $LiAlH_4$ du dérivé N_a-formylé de l'éburine XXXIV.

3.- quant au troisième dérivé de réduction, le moins polaire, il a été désigné sous le nom de méthylène-éburinol XXXIII, en raison de sa formule globale $C_{21}H_{30}ON_2$ et des deux réactions suivantes qui s'inspirent de réactions analogues pratiquées sur le geissoschizol (45) :

a. par hydrolyse avec de l'acide chlorhydrique, le méthylène-éburinol engendre l'éburinol avec libération d'aldéhyde formique,

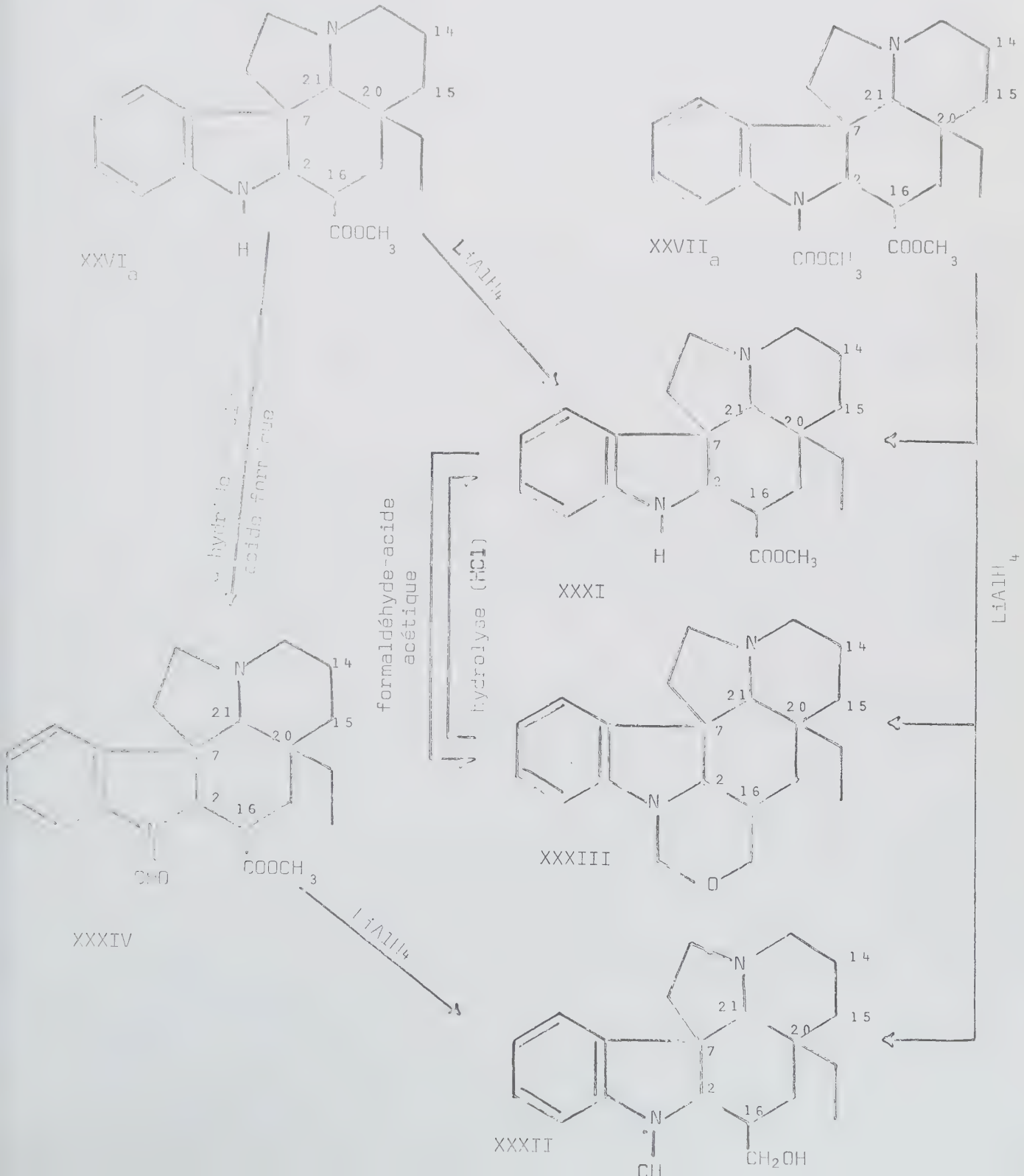
b. inversement, par séjour en milieu acétique, l'éburinol et le formaldéhyde se recombinent pour conduire au méthylène éburinol XXXIII.

TABLEAU N° 23

Alcaloïdes	Formules	F	$(\alpha)_D^{20}$ (solvant)	U. V. λ max. nm (éthanol à 96° neutre)	Spectre de masse
urine XXVI	$C_{21}H_{28}O_2N_2$	amorphe	- 18° (chloroforme)	245 310	M^+ 340 m/e : 254 - 130 - 124
urcine XXVII	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	80°	- 61° (chloroforme)	242 285 290	M^+ 312 m/e : 312 - 244 - 245
urinol XXXI	$C_{20}H_{28}O_2N_2$	129°	- 70° (méthanol)	247 300	M^+ 312 m/e : 254 - 130 - 124
a) -méthyl éburinol XXXII	$C_{21}H_{30}O_2N_2$	100°	- 94° (méthanol)	255 305	M^+ 326 m/e : 268 - 144 - 124
éthylène éburinol XXXIII	$C_{21}H_{28}O_2N_2$	158°	- 118° (méthanol)	255 310	M^+ 324 m/e : 149 - 124

La formation de ces trois dérivés résulte de réaction de voisinage entre les deux groupements carbométhoxyle et uréthanne au cours de la réduction.

Il en résulte que l'éburine XXVI$_a$ et l'éburcine XXVII$_a$ possèdent effectivement le même squelette et des configurations identiques au niveau des centres d'asymétrie C_2, C_7, C_{16}, C_{20} et C_{21}.



. [illegible] EBURCINE PAR VOIE HYDROLYTIQUE : PASSAGE AUX DERIVES DE LA SERIE EPI-16

(Tableaux pages 69 et 70).

Par chauffage sous azote en milieu méthanol anhydre avec du méthanolate de sodium, l'éburine $XXVI_a$ se transforme en un dérivé isomère $H_{21}O_{28}N_2O_2$, mais possédant le même type structural que l'éburine d'après la spectrométrie de masse. Ceci conduit à penser que la configuration du carbone-16 a seulement été inversée en milieu alcalin et que le groupement $COOCH_3$ primitivement axial s'est orienté en position équatoriale, pour conduire l'épi-16 éburine $XXXV_a$.

Par chauffage avec de la potasse méthanolique, les deux groupements ester et uréthanne de l'éburcine sont hydrolysés. Par méthylation avec du méthanol anhydre et de l'acide chlorhydrique, l'acide aminé intermédiairement formé conduit à une base en tous points, identique à l'épi-16 éburine XV_a issue directement de l'épimérisation de l'éburine.

En tenant compte de la corrélation sans inversion réalisée ci-dessus par voie réductrice, entre l'éburine et l'éburcine d'une part, et d'autre part, de l'inversion du carbone-16 lors du traitement alcalin de l'éburine, on peut en conclure que l'hydrolyse alcaline des deux groupements fonctionnels ester et uréthanne de l'éburcine s'accompagne de l'épimérisation du carbone 16.

Dans l'éburine et l'éburcine, le groupement carbométhoxyle se trouve donc orienté en position axiale.

La réduction de l'épi-16 éburine au moyen de l'hydrure de lithium et d'aluminium, fournit un alcool : l'épi-16 éburinol $C_{20}H_{28}ON_2$ XXXVI. L'action de ce même réactif sur le dérivé N_a-formylé de l'épi-16 éburine XXXVII conduit, comme dans le cas de l'éburcine, à la formation de trois produits : l'épi-16 éburinol XXXVI, le N_a-méthyl épi-16 éburinol XXXVIII, et le méthylène épi-16 éburinol XXXIX.

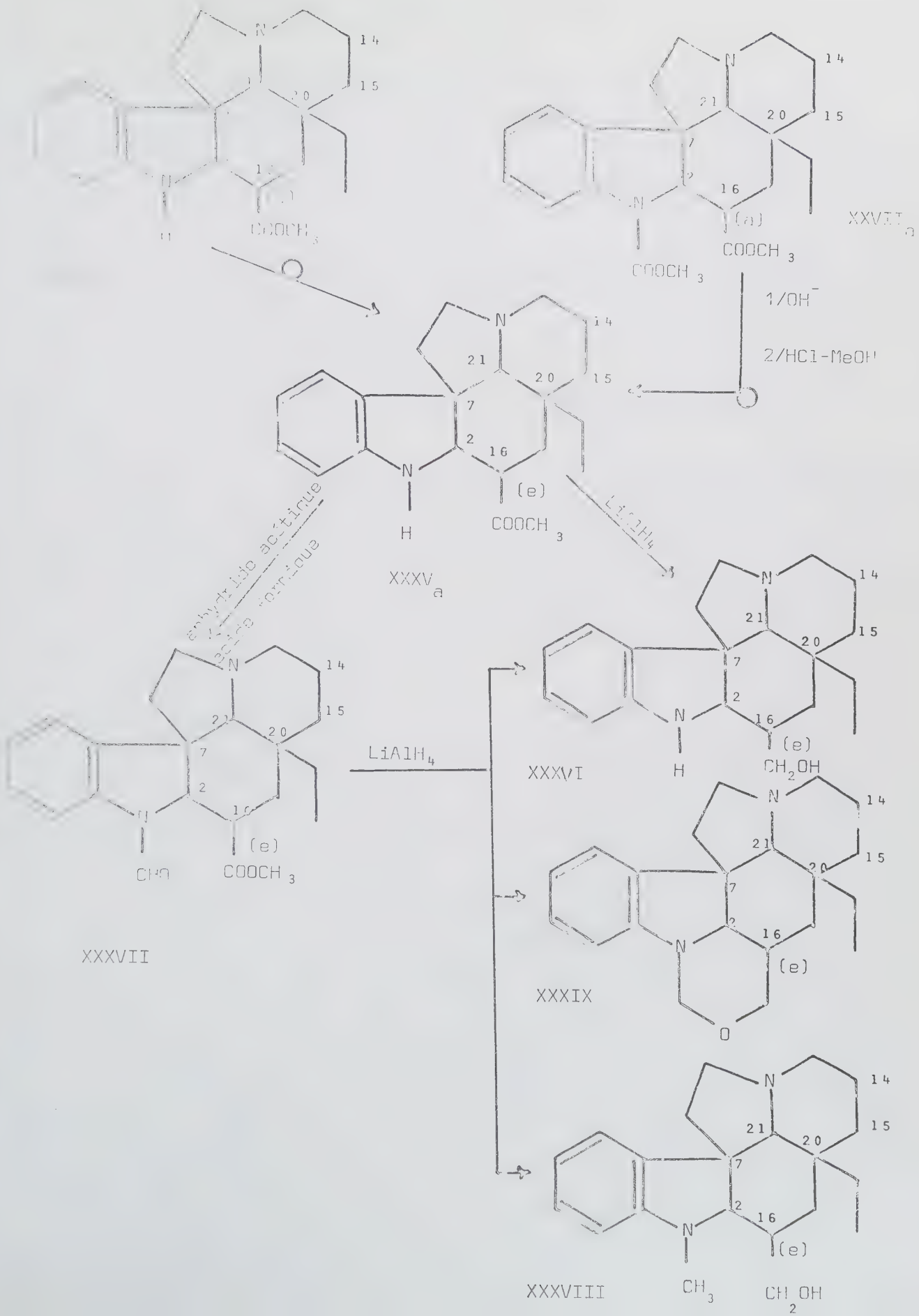
TABLEAU N° 24

Alcaloïdes	Formules	F	$(\alpha)_D^{20}$ (solvant)	U. V. λ max. nm	Spectre de masse
Epi-16 éburine XXXV$_a$	$C_{21}H_{28}O_2N_2$	amorphe	+ 73° (chloroforme)	245 297	M^+ 340
Epi-16 éburcine ::	$C_{23}H_{30}O_4N_2$	amorphe	+ 32° (chloroforme)	242 282 290	M^+ 398
Epi-16 éburinol XXXVI	$C_{20}H_{28}ON_2$	180°	+ 58° (méthanol)	242 295	M^+ 312 m/e 268 130-129
$N_{(a)}$-méthyl épi-16 éburinol XXXVIII	$C_{21}H_{28}ON_2$	150°	+ 2° (méthanol)	265 315	M^+ 326 m/e 268 144-124
Méthylène épi-16 éburinol XXXIX	$C_{20}H_{28}ON_2$	amorphe	- 9° (méthanol)	250 300	M^+ 324 m/e 149-124

:: L'épi-16 éburine vient d'être préparée par notre camarade, Madame HOIZEY, qui a pris la suite de notre travail au Laboratoire.

Les formules et les structures de ces dérivés sont établies par analogie de leurs spectres de masse avec les dérivés correspondants de la série naturelle.

Si l'on compare les pouvoirs rotatoires des produits cités dans le tableau n° 23, à chacun des diastéréoisomères correspondant du tableau n° 24, on constate que le passage des dérivés axiaux aux dérivés équatoriaux s'accompagne régulièrement d'un accroissement d'environ +100° de la déviation polarimétrique.

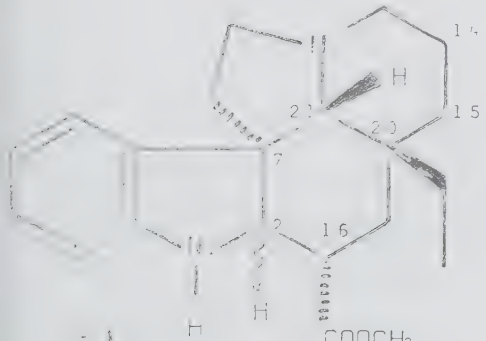

COOCH3
XXVII a
1/OH⁻
2/HCl-MeOH
XXXV a
anhydride acétique
acétate de sodium anhydre
LiAlH4
XXXVII
XXXVI
XXXIX
XXXVIII
CH2OH
CH3

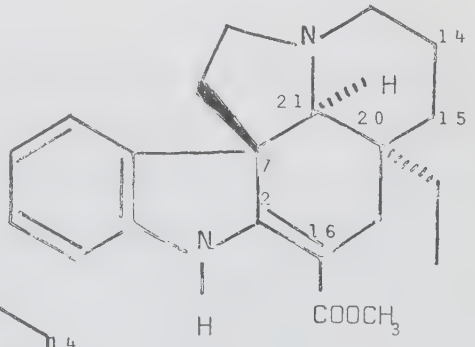
C. CORRELATION EBURINE-TABERSONINE PAR OXYDATION DE L'EPI-16 EBURINE

A ce stade des recherches, nous ne disposions que de quelques dizaines de milligrammes d'éburine ; nous avions, par contre, plusieurs centaines de milligrammes d'épi-16 éburine provenant de l'hydrolyse de l'éburcine. C'est pourquoi l'oxydation a été tentée sur l'épi-16 éburine.

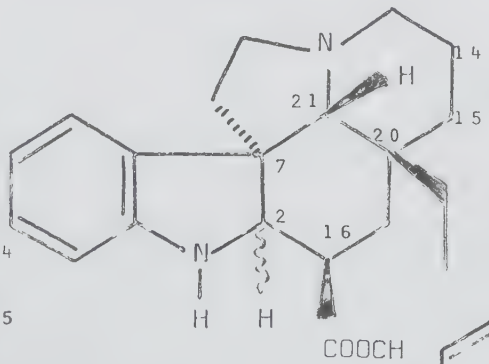
L'oxydation par le tétracétate de plomb de l'épi-16 éburine, sous azote, au sein du benzène, engendre un mélange complexe duquel est isolé avec un rendement de 5 %, un produit non cristallisé $(\alpha)_D^{20}$: +472° XL, point identique à la (-) dihydro-14, 15-tabersonine, $(\alpha)_D$ - 540° XLI à l'exception du sens rotatoire : il s'agit d'antipodes optiques.

En admettant, ce qui apparaît très vraisemblable, que le squelette de l'épi-16 éburine n'a subi aucune autre modification que la formation de la double liaison 2-16 au cours de cette réaction d'oxydation, on en déduit que l'épi-16 éburine, l'éburine et l'éburcine possèdent respectivement les structures $XXXV_b$, $XXVI_b$, $XXVII_b$ ci-dessous, dans lesquelles se trouvent précisées les configurations relatives des centres C_7, C_{16}, C_{20} et C_{21}.

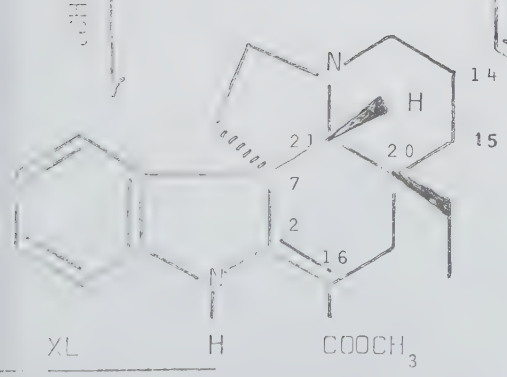


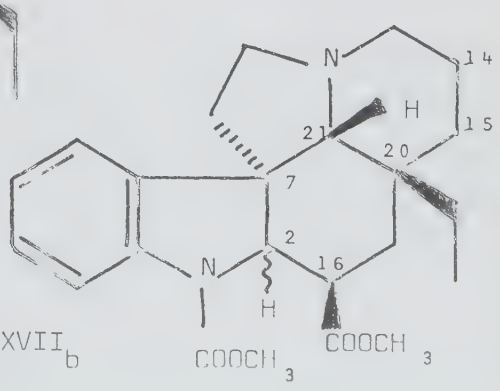


(-) dihydro-14,15 tabersonine
XLI



$XXVI_b$





Remarque : Malgré divers essais de purification de ce produit, le pouvoir rotatoire n'a pu être élevé au-delà de la valeur indiquée.

D. CORRELATION EBURINE-TABERSONINE

par hydrogénation catalytique suivie de réduction par le zinc - acide acétique de la (-) tabersonine. Proposition des structures $XXVI_c$ et $XXVII_c$ pour l'éburine et l'éburcine.

DISCUSSION : Les corrélations qui précèdent ont permis de fixer la configuration des centres C_7, C_{16}, C_{20} et C_{21} de l'éburine et de l'éburcine.

On sait que ces deux alcaloïdes possèdent une même configuration du carbone $C-_2$, mais celle-ci reste à établir.

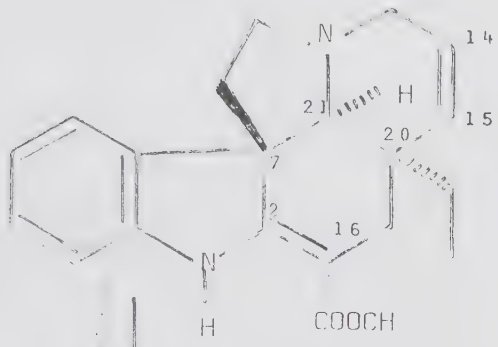
Il est intéressant de remarquer, à ce stade, qu'un dérivé stéréoisomère de l'éburinol XXXI et de l'épi-16 éburinol est déjà connu. Il s'agit du tétrahydro-2, 16, 14-15 tabersonol (43) provenant de la réduction au moyen de $LiAlH_4$ de la (-) dihydro-14, 15 tabersonine. Ce dérivé XLII ne se trouve être identique, ni à l'antipode optique de l'éburinol, ni à celui de l'épi-16 éburinol.

Il en résulte que la configuration relative du centre $C-_2$ de l'éburine et l'éburcine diffère de celle du tétrahydro-2, 16-14,15 tabersonol précité.

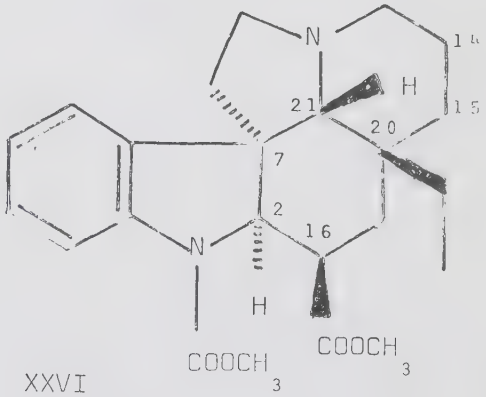
Si l'on remarque alors qu'en série (-) akuammicine, la réduction au moyen de $LiAlH_4$ conduit à des dérivés 2α-H et la réduction par le zinc en milieu acide au dérivé 2β-H, 16β-H (41), on peut, par analogie, poser en hypothèse qu'il en va parallèlement en série (-) tabersonine et proposer ainsi pour le dérivé tétrahydrogéné précité du tabersonol, la configuration 2αH, XLII et pour l'éburine appartenant à la série antipodale la configuration 2αH $XXVI_c$. Sous la réserve du bien-fondé de ce raisonnement, une nouvelle corrélation a été tentée.

Effectivement, l'éburine $XXVI_c$ se trouve être l'antipode optique du dérivé tétrahydrogéné XLIII provenant de l'hydrogénation catalytique (saturation de la double liaison 14-15) suivie de réduction par le zinc en milieu acétique (saturation de la double liaison 2-16) de la (-) tabersonine XXIX.

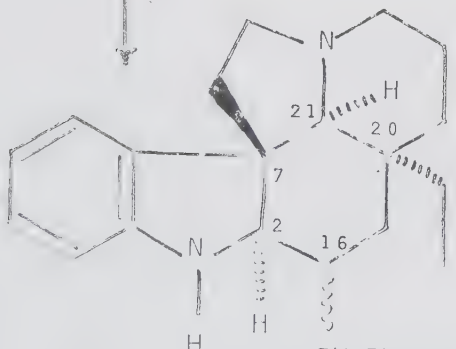
Sur les structures $XXVI_C$ et $XXVII_C$ ainsi proposées pour l'éburine et l'éburcine, à la configuration 2 α H, correspond bien, pour le groupement carbométhoxyle axial l'orientation 16 β à condition d'admettre la conformation bateau du cycle C, comme c'est la règle en série des alcaloïdes de type aspidospermine (55).



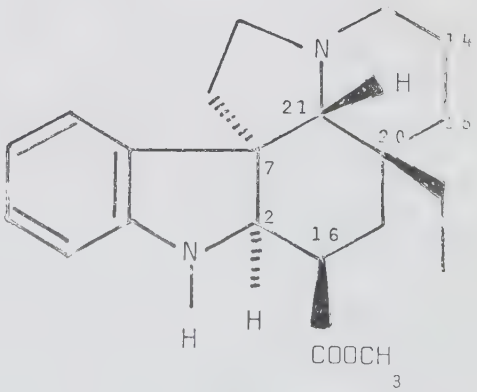
XXIX



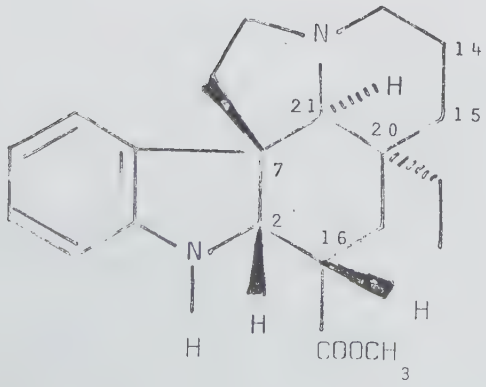
$XXVI_C$



XLII



$XXVI_C$



XLIII

La réduction par le zinc en milieu acide n'est pas univoque : à côté du dérivé tétrahydrogéné XLIII non transposé, se forment un peu de dérivé indolinique du type vallesamidine et un peu de dérivé indolique du type vincamine ouverte (44).

Sous les réserves indiquées, les formules $XXVI_C$ et $XXVII_C$ proposées respectivement pour l'éburine et l'éburcine, représenteraient les configurations absolues de ces deux alcaloïdes.

Des travaux ultérieurs, tels que l'étude de courbes de dichroïsme circulaire ou de diagrammes de R X seront cependant nécessaires pour fixer, en toute certitude, la configuration relative du carbone C_2 de ces deux alcaloïdes et leur conformation.

CONCLUSION

Ce travail est consacré à l'étude botanique et chimique de l'Hunteria eburnea Pichon.

L'étude des écorces de tronc, de tige et de racine a permis de montrer que la composition qualitative en alcaloïdes était semblable, et de préciser la composition quantitative en alcaloïdes totaux. Un procédé de préparation de l'éburnamonine à partir de l'éburnamine et de l'isoéburnamine contenues dans le mélange des alcaloïdes totaux des écorces, a été mis au point.

L'étude des graines a abouti, grâce aux différentes techniques de chromatographie, et en particulier la chromatographie sur plaque préparative et la chromatographie sur plaques épaisses, à l'isolement d'un alcaloïde ammonium quaternaire, identifié à la N_b-méthyl (-) akuammicine, et de huit alcaloïdes tertiaires : cinq ont une structure connue :

l'éburnaménine, l'éburnamonine, l'isoéburnamine, l'éburnamine, déjà isolées des écorces, et la corymine présente également dans les feuilles.

Trois sont des alcaloïdes nouveaux :
l'éburénine, l'éburine et l'éburcine.

Des corrélations chimiques entre eux et avec la (-) tabersonine ont permis de préciser leur structure.

L'étroite parenté botanique entre les genres Hunteria, Picralima et Pleiocarpa, s'accompagne d'une grande analogie dans la composition chimique de ces trois genres : c'est ainsi que la burnamine de l'Hunteria est identique à la désacétylpicraline du Picralima ; de même, un certain nombre de bases ammonium quaternaires sont présentes dans les genres Hunteria et Pleiocarpa : les hunterburnines α et β, l'huntrabrine, ainsi que des bases tertiaires, pleiocarpine, pleiocarpamine, pleiocarpinine, pleiocarpinilam, kopsinilam, éburnaménine, éburnamine et deux alcaloïdes N_b-oxy, la pleiocarpoline et la pleiocarpolinine.

La corymine présente un squelette très voisin de celui de la picraline du Picralima, Enfin, il faut noter la présence dans les deux genres Hunteria et Picralima, d'alcaloïdes à groupement α - acylindole : burnamicine de l'Hunteria et picraphylline (56) du Picralima.

PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur microscope à platine chauffante Köfler et ne sont pas corrigés.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés en tube de 0,5 dm au moyen d'un polarimètre électronique ZEISS à 546,1 et 577,8 mm avec extrapolation pour la raie D du sodium en appliquant la règle de DRUDE.

Les spectres infra-rouges ont été tracés sur un appareil [illegible] S.P. 200, ou un appareil BECKMANN I.R. 4, en film, ou en solution dans le chloroforme ou en suspension du produit dans l'huile de paraffine.

Les spectres ultra-violets ont été effectués en cuve de 1 cm sur un spectrophotomètre LERES "SPILA" en solution dans le méthanol purifié.

Les spectres de R.M.N. ont été tracés sur un appareil VARIAN A-60-A.

Les spectres de masse ont été effectués sur un appareil MS-9.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées avec de l'alumine MERCK d'activité II - III standardisée selon BROCKMANN.

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées d'après E. STAHL, sur appareil de DESAGA, à l'aide de Kieselgel G de marque MERCK, neutre ou alcalinisé par la soude N/2. La révélation est faite sauf indication contraire, à l'aide d'un réactif de DRAGENDORFF.

Les chromatographies sur couche épaisse ont été faites au moyen de plaques fluorescentes de marque MERCK, de 20 cm sur 20 cm. La révélation est réalisée au moyen d'une lampe ultra-violette. La technique toujours utilisée est la suivante :

Le mélange des alcaloïdes à séparer est dissous dans le minimum d'acétone et déposé sur une plaque épaisse fluorescente en laissant une marge de 1 cm de chaque côté. Le solvant de migration est le mélange cyclohexane-éther 50/50. Après migration ascendante du solvant et séchage, les alcaloïdes sont repérés au moyen de la lampe à U. V., à l'obscurité. Chaque partie alcaloïdique non révélée, est prélevée et agitée longuement avec du chloroforme, employé en plusieurs fractions. Après filtration, les solutions chloroformiques, réunies, sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium. La distillation du solvant fournit l'alcaloïde pur.

Les nombres en chiffres romains s'appliquent aux dérivés décrits dans la partie théorique correspondante.

Le plan suivi dans la partie théorique est conservé dans la partie expérimentale.

PREMIERE PARTIE

CHIMIE EXTRACTIVE

- PREPARATION DES ALCALOÏDES TOTAUX

A. ECORCES DE TIGE, DE TRONC ET DE RACINE

1ère Méthode

100 grammes de poudre d'écorces sont alcalinisés par de l'eau de chaux (30 ml) (Selon Pharmacopée Française, 1937, P. 284).

Après une demi-heure de contact, la poudre est lixiviée par de l'acétate d'éthyle (3 l) jusqu'à épuisement total des alcaloïdes.

La solution organique est ensuite concentrée sous pressio réduite aux 2/3 de son volume, puis agitée avec une solution d'acide sulfurique à 2 % (400 ml par fractions de 200-100 et 100 ml). La phase aqueuse acide, alcalinisée par l'ammoniaque diluée au 1/2, est extraite par le chloroforme (500 ml en trois fractions de 200, 200 et 100 ml). Les solutions chloroformiques réunies, lavées à l'eau distillée, et séchées sur sulfate de sodium anhydre, sont distillées jusqu'à siccité sous pression réduite.

Le résidu sec d'alcaloïdes totaux pèse :

1,12 g dans le cas de la poudre d'écorces de tige (rendement : 11,2 g/K
2,61 g dans le cas de la poudre d'écorces de tronc (rendement: 26,1 g/Kg
et 3,5 g dans le cas de la poudre d'écorces de racine (rendement:35 g

2ème Méthode

100 grammes de poudre d'écorces, alcalinisés par l'ammoniaque diluée au demi (40 ml), sont lixiviés par de l'éther (3 l). La solution organique est agitée avec une solution d'acide sulfurique à 2 % (500 ml en trois fractions). Les solutions acides, alcalinisées par l'ammoniaque au demi, sont extraites par le chloroforme (400 ml). La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium et distillée jusqu'à siccité sous pression réduite. Le résidu sec pèse :

1 g pour les écorces de tige (Rendement : 10 g/Kg)
2,11 g pour les écorces de tronc (Rendement : 21,1 g/Kg),
4 g pour les écorces de racine (Rendement : 40 g/Kg).

OXYDATION DE L'EBURNAMINE I ET DE L'ISOEBURNAMINE II : EBURNAMONINE III

Le complexe chrome-pyridine est préparé (58) en mettant en suspension, par petites quantités, 2 g d'anhydride chromique dans 30 ml de pyridine anhydre*. L'ensemble est maintenu sous agitation magnétique dans un bain de glace.

Au mélange sont ajoutés 2 g d'alcaloïdes totaux d'écorces, en solution dans 30 ml de pyridine anhydre. La réaction est poursuivie pendant 10 minutes dans la glace. Au bout de ce temps, la solution est diluée par 100 ml de chlorure de méthylène et filtrée sur une colonne de 10 g d'alumine. L'élution est effectuée par le chlorure de méthylène. L'éluat est distillé sous pression réduite jusqu'à l'obtention d'un résidu sec. Les poids et les rendements sont les suivants :

Partie de plante	Poids	Rendement %
Ecorces de tige	0,96 g	48 %
Ecorces de tronc	1,02 g	51 %
Ecorces de racine	1,04 g	52 %

* Il s'agit d'une manipulation dangereuse risquant de provoquer un incendie.

HYDROLYSE ALCALINE ET TRAITEMENT ACIDE

Le résidu provenant de l'oxydation (1 g) est dissous dans 100 ml de potasse éthanolique 5 N, et chauffé pendant 2 heures, sous un courant d'azote.

Après refroidissement, la solution est acidifiée par l'acide chlorhydrique, jusqu'à pH 2, puis est à nouveau chauffée à l'ébullition à reflux pendant 1 heure, sous un courant d'azote.

La solution, privée d'éthanol par distillation, est alcalinisée par de la soude diluée au demi, et extraite par le chloroforme (100 ml, 50 ml + 50 ml). Le chloroforme, lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre est distillé jusqu'à siccité sous pression réduite. Le résidu sec fournit par cristallisation dans l'éther l'éburnamonine pure, identique à un échantillon d'éburnamonine de référence. Les poids et les rendements obtenus sont réunis dans le tableau suivant :

Partie de plante	Poids et Rendements en					
	Alcaloïdes obtenus après oxydation		Alcaloïdes obtenus après hydrolyse et traitement acide		Eburnamonine cristallisée	
	Poids	Rendement %	Poids	Rendement %	Poids	Rendement %
Ecorces de tige	0,48 g	48 %	0,24 g	24 %	0,08 g	8 %
Ecorces de tronc	0,51 g	51 %	0,25g	25 %	0,08 g	8 %
Ecorces de racine	0,52 g	52 %	0,25 g	25 %	0,09 g	9 %

PURIFICATION DU RESIDU PROVENANT DE L'OXYDATION

1 gramme du résidu provenant de l'oxydation est dissous dans 10 ml de benzène et filtré sur une colonne d'alumine de 15 grammes.

L'élution au moyen de benzène permet d'obtenir l'éburnamonine brute qui fournit, par cristallisation dans l'éther, l'éburnamonine pure, identique à un échantillon de référence.

Dans le tableau qui suit, sont réunis les poids et les rendements obtenus.

Partie de plante	Poids et Rendements en				
	Alcaloïdes obtenus après oxydation	Alcaloïdes obtenus après filtration sur alumine		Eburnamonine cristallisée	
	Rendement %	Poids	Rendement %	Poids	Rendement %
Ecorces de tige	48 %	0,25 g	25 %	0,15 g	15 %
Ecorces de tronc	51 %	0,26 g	26 %	0,15 g	15 %
Ecorces de racine	52 %	0,25 g	25 %	0,16 g	16 %

I. [illegible] DES ALCALOIDES TERTIAIRES DES GRAINES

1er type : lixiviation sans alcalinisation préalable de la poudre :

1ère Méthode

500 grammes de poudre de graines sont lixiviés par le méthanol (6 l). Le méthanol est distillé sous pression réduite, l'extrait obtenu est épuisé par de l'acide sulfurique à 2 % en plusieurs fois. (500 ml, 250 ml et 250 ml). Chaque fraction acide est dégraissée par agitation avec de l'éther. Les solutions acides sont ensuite réunies, alcalinisées par du carbonate de sodium et épuisées par du chloroforme (1,5 l, employé en plusieurs fractions). Les solutions chloroformiques, lavées à l'eau, séchées sur du sulfate de sodium, sont évaporées par distillation sous pression réduite. Le résidu sec d'alcaloïdes totaux pèse 17,5 grammes (Rendement : 35 g/Kg).

2ème Méthode

500 grammes de poudre de graines sont humectés par de l'éther de pétrole, puis lixiviés par ce même solvant (5 l) après macération d'une nuit. La solution organique est agitée ensuite avec de l'acide sulfurique dilué à 2 % (1,5 l, employé en trois fractions). Après alcalinisation par de l'ammoniaque diluée au demi, la phase aqueuse acide est extraite par de l'éther (2 l, en trois fractions de 11,500 ml et 500 ml). Les solutions éthérées réunies sont lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et distillées jusqu'à siccité. Le résidu sec pèse 5 grammes (Rendement : 10 g/Kg).

Les marcs, séchés, sont humectés par le méthanol puis lixiviés par ce solvant (10 l), après macération d'une nuit, jusqu'à épuisement total des alcaloïdes. Le méthanol, concentré sous pression réduite, jusqu'à constance d'extrait fluide, est repris par l'eau et acidifié par l'acide sulfurique pour obtenir une concentration de 2 %. Le mélange est ensuite filtré. Le filtrat, alcalinisé par de l'ammoniaque dilué au demi, est agité avec du chloroforme (en trois fractions de 750 ml). Les solutions chloroformiques, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, sont distillées jusqu'à siccité, abandonnant un résidu sec d'un poids de 10 grammes (Rendement : 20 g/Kg).

2ème type : lixiviation par un solvant organique non miscible à l'eau, de la poudre préalablement alcalinisée

La conduite de l'extraction est la même dans tous les cas. Seul le solvant primaire d'extraction change.

50 grammes de poudre de graines sont alcalinisés par de l'eau de chaux (20 ml) (Selon Pharmacopée Française, 1937, P. 284). Après une demi-heure de contact, la poudre est lixiviée :

soit par le benzène (2 l),
soit par l'éther (1,5 l),
soit par l'acétate d'éthyle (2 l),
soit par le chlorure de méthylène (2 l),

jusqu'à réaction de Mayer négative.

La solution organique est extraite par l'acide sulfurique dilué à 2 % employé en plusieurs fractions (100 ml, 75 ml et 75 ml). Les eaux acides réunies sont alcalinisées par l'ammoniaque diluée au demi et épuisées par le chloroforme (300 ml, en trois fractions). Les solution chloroformiques, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, sont distillées sous pression réduite jusqu'à l'obtention du résidu sec d'alcaloïdes totaux.

Les poids et les rendements obtenus avec chaque solvant primaire, sont les suivants :

Solvant primaire de lixiviation	Poids d'alcaloïdes totaux	Rendement en g/Kg de poudre de graines
benzène	1,95 g	39 g
éther	2,25 g	45 g
acétate d'éthyle	2,05 g	41 g
chlorure de méthylène	2 g	40 g

C. BASES QUATERNAIRES DES GRAINES

Les eaux mères alcalines, provenant de l'extraction des bases tertiaires par lixiviation directe au moyen du méthanol, (page 84), sont rassemblées, amenées à pH 5, au moyen d'acide acétique, concentrées sous pression réduite, et additionnées d'une solution saturée de perchlorate de sodium. Un précipité amorphe est isolé. (Rendement : 3,3 g/Kg).

Le précipité amorphe de perchlorate, soumis à deux cristallisations successives dans le méthanol, fournit un sel homogène :

F : 300°

$(\alpha)_D^{20}$: -400° (méthanol c = 1)

λ max. nm. (log ε) : 230 (4,11) 295 (3,85) 332 (4,13).

Ce composé est en tous points, identique (spectres infrarouge et ultra-violet superposables) au perchlorate de N_b-méthyl (-) akuammicine, préparé (57) à partir d'un échantillon de (-) akuammicine de référence : $(\alpha)_D^{20}$: -400° (méthanol c = 1).

II - ISOLEMENT DES ALCALOÏDES TERTIAIRES EXTRAITS DES GRAINES

12,3 grammes d'alcaloïdes totaux sont dissous dans 200 ml de benzène et soumis à une chromatographie sur colonne d'alumine (370 g) (Volume des fractions d'élution : 300 ml).

- Les fractions 1 à 3 rassemblées (5,90 g) obtenues par élution au moyen du benzène, fournissent un mélange des alcaloïdes 1 à 5[1]. Dissous dans l'hexane à l'ébullition à reflux, et filtré, le mélange laisse cristalliser l'alcaloïde 5 (1,2 g) après séjour de plusieurs heures à 0°.

- Les fractions 25 à 30 éluées par le mélange benzène-éther 99-1 et 31 à 35 benzène-éther 98-2 (342 mg), fournissent le mélange des alcaloïdes 6, 7 et 8, l'alcaloïde 6 étant majoritaire. Ce mélange de bases est purifié par cristallisation dans l'éther. 122 mg de l'acaloïde 6 sont ainsi obtenus.

- Les fractions 49 à 63, éluées par le mélange benzène-éther 90-10 (2,23 g), contiennent le mélange des alcaloïdes 6, 7 et 8 en majorité. Par cristallisation dans le mélange méthanol-éther, 800 mg de l'alcaloïde 8 sont obtenus.

- Les fractions 66 à 70 éluées par le mélange benzène-éther 80-20, et 71 à 74 éluées par l'éther (1,80 g), fournissent, par cristallisation dans l'éther, 0,512 g de l'alcaloïde 7.

Les alcaloïdes obtenus par évaporation des eaux-mères de cristallisation de l'alcaloïde 5 (3,40 g) sont dissous dans l'hexane (100 ml), et soumis à une nouvelle chromatographie sur une colonne d'alumine de 100 g. (Fractions éluées de 80 ml).

- Les fractions 16 à 28, (éluées par le mélange hexane-benzène 90-10), issues de cette seconde chromatographie (0,422 g), renferment les alcaloïdes 1, 3 et 4. Chacun de ces alcaloïdes est séparé par chromatographie préparative sur couche épaisse d'alumine fluorescente.

---

[1] Les numéros des alcaloïdes sont ceux utilisés dans la partie théorique (tableaux n° 18 et

Sont ainsi obtenus :
150 mg de l'alcaloïde 1 amorphe, quelques mg de l'alcaloïde 3, et 100 de l'alcaloïde 4.

- Les fractions 39 à 42, éluées par le mélange hexane-benzène 50-50 et 43 à 50 éluées par le benzène, contiennent le mélange des alcaloïdes 2, 4 et 5.

L'alcaloïde 2 est isolé du mélange par chromatographie préparative sur couche épaisse d'alumine, puis obtenu cristallisé (1 g) dans l'hexane, après un séjour prolongé à 0°.

Les tableaux n° 25 et n° 26, résument le fractionnement des alcaloïdes tertiaires au cours des deux chromatographies successives

CONSTANTES PHYSIQUES ET STRUCTURE DES ALCALOÏDES TERTIAIRES

ALCALOÏDE 1 : éburine - $C_{21}H_{28}O_2N_2$

amorphe

$(\alpha)_D^{20}$: -18° ($CHCl_3$ - c = 1)

spectre U.V. (méthanol) : λ max. nm. (log ε) : 245 (3,67
310 (3,53

spectre I.R. : bandes à 1610, 1725, 3400 cm^{-1}

spectre de masse : pic M^+ 340

spectre de R.M.N. : triplet (3 protons) à 0,5 p.p.m.
singulet (3 protons) à 3,75 p.p.m.

(voir figures pages 108 et 109).

ALCALOIDE 2 : éburcine - $C_{23}H_{30}O_4N_2$

F : 80° $(\alpha)_D^{20}$: -61° ($CHCl_3$ - c = 1)

spectre U.V. (méthanol) : λ max. nm. (log ε) : 242 (4,13
[illegible]
[illegible]

spectre I.R. : bandes à 1603, 1710, 1773 cm^{-1}

spectre de masse : pic à M 398, pic métastable à m/e 244-245

spectre de R.M.N. : triplet (3 protons) à 0,5 p.p.m.
2 singulets (3 protons) à 3,80 et 3,75 p.p.m.

(voir figures pages 110 et 111).

ALCALOIDE 3 : éburénine - $C_{19}H_{24}N_2$

amorphe

$(\alpha)_D^{20}$: +143° ($CHCl_3$ - c = 1)

spectre U.V. (méthanol) : λ max. nm. 225, 262

spectre I.R. : bandes à 1665, 1618 cm^{-1}

spectre de masse : pic M^+ 278

(voir figures pages 106 et 107).

ALCALOIDE 4 : (+) éburnaménine IV - $C_{19}H_{22}N_2$

amorphe

$(\alpha)_D^{20}$: +170° ($CHCl_3$ c = 1)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) : 225 (4,32)
260 (4,45
300 (3,85)

spectre I.R. : identique à celui de la (+) éburnaménine.

spectre de masse : pic M^+ 278

ALCALOIDE 5 : (+) éburnamonine III - $C_{19}H_{22}O\,N_2$

F : 176°

$(\alpha)_D^{20}$: +96° ($CHCl_3$ - c = 1)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) : 242 (4,30)
265 (4,02)
302 (3,68)

spectre I.R. : identique à celui de la (+) éburnamonine

spectre de masse : pic M^+ 294.

ALCALOÏDE 6 : corymine YX

F : 182°

$(\alpha)_D^{20}$: +27° ($CHCl_3$ - c = 1)

spectre I.R. : identique à celui de la corymine

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) : 2,55 (4,04)
3,15 (3,42)

ALCALOÏDE 7 : (+) isoéburnamine II : $C_{19}H_{24}O N_2$

F : 195°

$(\alpha)_D^{20}$: +106° ($CHCl_3$ - c = 1)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) : 229 (4,45)
282 (3,97)

spectre I.R. : identique à celui de la (+) isoéburnamine

spectre de masse : pic M^+ 296

ALCALOÏDE 8 : (-) éburnamine I : $C_{19}H_{24}O N_2$

F : 185°

$(\alpha)_D^{20}$: -77,5° ($CHCl_3$ - c = 1)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) : 229 (4,45)
280 (3,90)

spectre I.R. : identique à celui de la (-) éburnamine

spectre de masse : pic M^+ 296

Solvant d'élution	Volume des fractions	Numéro des fractions	Poids brut	Nature des alcaloïdes repérés en c.c.m.	Solvant de cristallisation	Alcaloïdes cristallisés	Poids	Rendement g/Kg graines
enzène	0,900 l	1 à 3	5,90 g	1 éburine 2 éburcine 3 éburénine 4 éburnaménine 5 éburnamonine	hexane	éburnamonine	1,20 g	4 g
enzène-éther 99-1	1,800 l	25 à 30	0,342 g	6 isoéburnamine 7 corymine 8 éburnamine	éther	isoéburnamine	0,122 g	0,4 g
enzène-éther 98-2	1,5 l	31 à 35						
enzène-éther 80-10	4,51	49 à 63	2,23 g	6 isoéburnamine 7 corymine 8 éburnamine	méthanol-éther	éburnamine	0,80 g	2,5 g
enzène-éther 80-20	1,5 l	66 à 70	1,807 g	6 isoéburnamine 7 corymine 8 éburnamine	éther	corymine	0,512 g	1,6 g
ther	1,2 l	71 à 74						

TABLEAU N° 25

Chromatographie sur colonne d'alumine des bases tertiaires

Solvant d'élution	Volumes	Numéro des fractions	Poids brut	Nature des alcaloïdes repérés en c.c.m.	Alcaloïdes isolés par c.c.e.*	Alcaloïdes cristallisés	Solvant	Poids	Rendement g/Kg graines
exane-benzène 90-10	1,3 l	16 à 28	0,422 g	1 éburine 3 éburénine 4 éburnaménine	éburine éburénine éburnaménine	amorphe amorphe amorphe	- - -	0,15 g 0,01 g 0,13 g	0,5 g 0,032 g 0,4 g
exane-benzène 50-50	0,4 l	39 à 42	1,65 g	2 éburcine 4 éburnaménine 5 éburnamonine	éburcine	éburcine	hexane	1 g	3,2 g
enzène	0,7 l	43 à 50							

TABLEAU N° 26

Chromatographie sur colonne d'alumine des eaux-mères de cristallisation

des fractions 1 à 3 de la 1ère chromatographie

* c.c.e. signifie chromatographie en couche épaisse

DEUXIEME PARTIE

STRUCTURE DES ALCALOÏDES ISSUS DES GRAINES

REDUCTION DE L'EBURINE XXVIa PAR L'HYDRURE D'ALUMINIUM ET LITHIUM A FROI

EBURINOL XXXI

50 mg d'éburine sont dissous dans 5 ml d'éther sec. On ajoute à cette solution, 50 mg d'hydrure d'aluminium et lithium. Le mélange réactionnel est abandonné deux heures, à la température du laboratoire. L'excès d'hydrure est ensuite détruit par de l'éther humide. Après addition de sulfate de sodium anhydre, le mélange est extrait par de l'éther (40 ml en trois fois), puis par le chloroforme (deux fois 30ml

Les solutions éthérées, séchées sur sulfate de sodium anhydre et filtrées, sont distillées jusqu'à siccité. Le résidu pèse 28 mg. (Rendement : 62 %).

Les solutions chloroformiques, séchées sur sulfate de sodium anhydre et filtrées, sont évaporées jusqu'à obtention d'un résidu sec pesant 3 mg.

Le produit obtenu, homogène en chromatographie sur couche mince, est purifié par passage sur colonne d'alumine de 1 g en éluant par le benzène, puis par un mélange benzène-éther.

25 mg d'éburinol sont isolés par cristallisation dans l'hexane. (Rendement : 55 %).

F : 123°-125°

$(\alpha)_D^{20}$: -70° ± 1 (méthanol c = 1)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 247 (3,40)

300 (3,28)

spectre I.R. : bandes à 1640, 3390,3400 cm^{-1}

spectre de masse : pic M^+ 312

spectre de R.M.N.

(voir figures pages 112 et 113).

REDUCTION DE L'EBURCINE XXVIIa PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM A CHAUD : METHYLENE-EBURINOL XXXIII-N (a) METHYL EBURINOL XXXII - EBURINOL XXXI

500 mg d'éburcine sont dissous dans 20 ml de tétrahydrofuranne dans le ballon d'un extracteur de Soxhlet. Après addition de 100mg d'hydrure de lithium et d'aluminium dans l'extracteur, la réaction est poursuivie pendant cinq heures sur un bain marie bouillant.

Après refroidissement et destruction de l'excès d'hydrure par l'éther humide puis par quelques gouttes d'eau, le mélange est additionné de sulfate de sodium anhydre et filtré. Le résidu présent sur le filtre est extrait à nouveau par de l'éther. L'évaporation des solutions éthérées lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium anhydre fournit 308 mg d'une laque incolore. Le résidu présent sur le filtre est repris par le chloroforme. Le chloroforme lavé à l'eau et séché sur sulfate de sodium anhydre, fournit par distillation jusqu'à siccité 95 mg de résidu. (Rendement total : 85 %).

Les deux résidus, semblables en chromatographie sur couche mince, montrent la présence de trois produits, dont deux sont en majorité le produit de polarité moyenne et le produit le plus polaire.

REMARQUE

La réduction de l'éburcine par l'hydrure de lithium et d'aluminium à froid, permet d'obtenir le mélange de trois mêmes produits. Au cours de cette réaction, c'est le produit le moins polaire et le produit le plus polaire, qui sont en majorité.

CHROMATOGRAPHIE DU MELANGE PRECEDENT

410 mg du résidu précédent sont dissous dans 20 ml de benzène et chromatographiés sur une colonne de 13 g d'alumine. L'élution est effectuée au moyen du benzène, puis des mélanges benzène-éther à 2, 5, 10 et enfin, 20 %, par fractions de 10 ml.

Les fractions 5 à 8 éluées par le benzène fournissent 6 mg de méthylène-éburinol : XXXIII

F : 158°

$(\alpha)_D^{20}$: -118° (méthanol c = 0,3)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 255 (3,42)

310 (3,27)

(c = 114.10^{-4} g/l méthanol)

spectre I.R. : bandes à 1610, 2990 cm^{-1}

spectre de masse : M^+ 324

spectre de R.M.N.

(voir figures pages 114 et 115).

Les fractions 10 à 42 éluées par les mélanges benzène-éther 98-2 et 95-5, fournissent 134 mg de produit brut qui, par cristallisation dans le mélange cyclohexane-éther à parties égales, donnent 48 mg de N_a-méthyl-éburinol XXXII :

F : 100°

$(\alpha)_D^{20}$: -94° (méthanol c = 1)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 255 (3,47)

305 (3,34)

(c = 125.10^{-4} g/l méthanol)

spectre I.R. : bandes à 1690, 1740, 3400 cm^{-1}

spectre de masse : pic M^+ 326

spectre de R.M.N.

(voir figures pages 116 et 117).

Enfin, les fractions 57 à 63 éluées par les mélanges benzène-éther 90-10 et 64 à 76 éluées par le mélange benzène-éther 80-20, fournissent 125 mg de produit brut, qui, par cristallisation dans le mélange hexane-benzène à parties égales, donnent 64 mg d'éburinol XXXI :

F : 128° - 129°

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 247 (3,42)

300 (3,31)

(c = 127.10^{-4} g/l méthanol)

spectre I.R. : bandes à 1640, 3390, 3400 cm^{-1}

spectre de masse : pic M^+ 312

spectre de R.M.N.

FORMYLATION DE L'EBURINE XXVIa : Na - FORMYL-EBURINE XXXIV

10 ml d'acide formique et 10 ml d'anhydride acétique sont chauffés au bain-marie pendant deux heures à 60°.

93 mg d'éburine sont ajoutés au mélange refroidi et laissés 48 heures à la température du laboratoire. Le mélange est dilué avec 50 ml d'eau et de glace, puis alcalinisé par une solution de carbonate de sodium goutte à goutte et sous agitation magnétique. La solution est extraite par le chloroforme en trois fois 100 ml. Les solutions chloroformiques rassemblées sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et distillées jusqu'à siccité sous pression réduite. Le résidu obtenu pesant 110 mg est homogène en chromatographie sur couche mince : N_a - formyl éburine.

spectre U.V. : λ max. nm. 250, 290
spectre I.R. : bandes à 1610, 1685, 1750, 3000 cm^{-1}

REDUCTION DE LA N-FORMYL EBURINE XXXIV PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM : Na - METHYL EBURINOL XXXII

100 mg de N-formyl éburine sont dissous dans un mélange à parties égales de tétrahydrofuranne et d'éther anhydre (100 ml).

100 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium sont placés dans l'extracteur de l'appareil de Soxhlet. L'ensemble est chauffé à ébullition pendant six heures. L'excès d'hydrure est ensuite détruit par l'éther humide, dans un bain de glace. Du sulfate de sodium anhydre est ajouté. L'éther est filtré. Le résidu présent sur le filtre est extrait à nouveau deux fois par de l'éther. Les solutions éthérées, lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium sont distillées jusqu'à obtention d'un résidu sec d'un poids de 86 mg. Le produit obtenu, homogène en chromatographie sur couche mince est identique au $N_{(a)}$-méthyl-éburinol.

spectre U.V. : λ max. nm. 250, 290
spectre I.R. : bandes à 1690, 1740, 3400 cm^{-1}

HYDROLYSE ACIDE DU METHYLENE EBURINOL XXXIII : EBURINOL XXXI

10 mg de méthylène-éburinol XXXIII sont dissous dans 2 ml d'acide chlorhydrique concentré. La solution est maintenue pendant 15 mn à la température du laboratoire ; elle est ensuite alcalinisée par une solution de soude diluée au demi et extraite par 25 ml de chloroforme en trois fois. La solution chloroformique, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, est distillée jusqu'à siccité sous pression réduite, abandonnant un résidu pesant 9 mg. Ce résidu montre, en chromatographie sur couche mince, la présence de deux produits. Le plus polaire, séparé par chromatographie sur plaque préparative est identique à l'éburinol.

spectre U.V. : λ max. nm. 247, 300
spectre I.R. : superposable à celui de l'éburinol.

REMARQUE : l'hydrolyse du méthylène-éburinol dans l'acide chlorhydrique 2 N, permet d'obtenir également l'éburinol.

CONDENSATION DE L'EBURINOL XXXI AVEC LE FORMALDEHYDE : METHYLENE-EBURINOL XXXIII

63 mg d'éburinol sont dissous dans 5 ml d'acide acétique à 10 % et 1,5 ml de solution à 30 % de formaldéhyde est ajouté.

La solution est maintenue pendant 40 heures à la température du laboratoire. Au bout de ce temps, la solution est alcalinisée par la lessive de soude diluée au demi en présence de glace et extraite par 40 ml de chloroforme utilisé en trois fractions.

Les solutions chloroformiques réunies, sont lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium, et distillées jusqu'à siccité sous pression réduite. Le résidu, d'un poids de 76 mg, montre par chromatographie sur couche mince, la présence de quatre produits dont le moins polaire, séparé par chromatographie sur plaque préparative, et nettement majoritaire, est identique au méthylène-éburinol.

spectre U.V. : λ max. nm. 225, 310
spectre I.R. : bandes à 1610, 2990 cm^{-1}

ISOMERISATION DE L'EBURINE XXVI$_a$: EPI - 16 - EBURINE XXV$_a$

18 mg d'éburine sont dissous dans 5 ml de méthanolate de sodium préparé extemporanément (100 mg de sodium sont dissous dans 10 ml de méthanol anhydre).

Le mélange est chauffé sur bain-marie, à ébullition à reflux, pendant une heure et demie. Après refroidissement, la solution est versée sur 10 g de glace pilée et 20 ml d'éther. L'éther est lavé à l'eau distillée jusqu'à pH neutre et séché sur sulfate de sodium. La distillation du solvant sous pression réduite permet d'obtenir 10 mg (Rendement : 35 %) d'un produit amorphe, homogène en chromatographie sur couche mince, en tous points identique à l'épi-16-éburine préparée par hydrolyse de l'éburcine.

amorphe

$(\alpha)_D^{20}$: +73° ($CHCl_3$ - c = 0,5)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 245 (3,90)

297 (3,57)

spectre I.R. : bandes à 1615, 1725, 3450 cm^{-1}

spectre de masse : M^+ 340

spectre de R.M.N.

(voir figures pages 110 et 119).

HYDROLYSE DE L'EBURCINE XXVII$_a$: EPI - 16 - EBURINE XXXV$_a$

La technique décrite par C. KUMP, J. J. DUGAN et H. SCHMID (52), à propos de la pléiocarpine est appliquée à l'éburcine.

1 gramme d'éburcine est dissous dans 200 ml d'alcool à 90°. 100 ml de potasse aqueuse à 15 % sont ajoutés à la solution. Le mélange est chauffé à ébullition à reflux pendant 24 heures, sous un courant d'azote, séché par distillation sous pression réduite. Le résidu sec est épuisé par le chloroforme (250 ml) en trois fois et filtré. Le filtrat chloroformique, lavé à l'eau distillée et séché sur sulfate de sodium anhydre, est distillé jusqu'à siccité sous pression réduite, laissant un résidu pesant 0,876 g. La chromatographie sur couche mince montre la formation d'un produit très polaire (acide).

Le résidu précédent, soigneusement désséché est dissous dans 200 ml de méthanol anhydre. La solution obtenue est soumise à un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec pendant 1h 30, puis chauffée pendant 3 heures sur bain-marie, à reflux, à une température de 80°.

Le méthanol est ensuite concentré sous pression réduite aux 2/3 de son volume. Le mélange, refroidi, est dilué par 100 ml d'eau distillée, puis alcalinisé par une solution saturée de carbonate de sodium en présence de glace, et extrait par du chloroforme (100 ml, 75 ml, 50ml). Les solutions chloroformiques réunies, sont lavées à l'eau distillée, séchées sur sulfate de sodium anhydre et distillées sous pression réduite.

Le résidu sec, pesant 0,74 g (Rendement : 86 %), contient deux produits, révélés par chromatographie sur couche mince : le produit (I) le moins polaire en faible proportion et le produit (II) majoritaire.

Les deux produits sont séparés par chromatographie sur deux plaques préparatives épaisses Merck (solvant de migration : cyclohexane - éther 50-50).

PRODUIT (I) : 0,030 g éburine
$(\alpha)_D^{20}$: -15,5° (chloroforme c = 1,5)
spectre U.V. : λ max. nm. 245, 310
spectre I.R. : superposable à celui de l'éburine de référence.

PRODUIT (II) : 0,650 g épi-16-éburine
amorphe - $(\alpha)_D^{20}$: +73° (chloroforme c = 0,5)
spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 245 (3,91)
297 (3,58)
spectre I.R. : bandes à 1615, 1725, 3450 cm^{-1}
spectre de masse : M^+ 340
spectre de R.M.N.
(voir figures pages 118 et 119).

REDUCTION DE L'EPI - 16 - EBURINE XXXV$_a$ PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM : EPI - 16 - EBURINOL XXXVI

385 mg d'épi-16éburine sont dissous dans 15 ml d'éther anhydre et placés dans le ballon d'un appareil de Stoxhlet. 100 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium sont disposés dans l'extracteur de l'appareil et la réaction est poursuivie pendant 6 heures sur bain-marie à reflux.

Après refroidissement, l'excès d'hydrure est détruit par de l'éther humide, et du sulfate de sodium anhydre est ajouté. La solution est filtrée. La partie insoluble restée sur le filtre est à nouveau extraite deux fois par de l'éther (50 ml et 60 ml), puis par le chloroforme (70 ml).

Les solutions éthérées rassemblées sont séchées sur du sulfate de sodium anhydre et distillées. Elles fournissent un résidu sec pesant 169 mg.

Les solutions chloroformiques, lavées à l'eau, séchées sur sulfate de sodium et distillées, laissent un résidu de 50 mg (Rendement total : 60 %).

Les deux résidus homogènes en chromatographie sur couche mince, donnent, par cristallisation dans l'hexane, 73 mg d'épi-16-éburine

F: 180°

$(\alpha)_D^{20}$: +58° (méthanol c = 1)

spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 242 (3,43)
295 (3,33)

(c = 117.10^{-4} g/l dans le méthanol).

spectre I.R. : bandes à 1640, 3390, 3400 cm^{-1}

spectre de masse : pic M^+ 312

spectre de R.M.N.

(voir figures pages 120 et 121).

FORMYLATION DE L'EPI - 16 - EBURINE XXXV : N_a - FORMYL - EPI - 16 - EBURINE XXXVII

15 ml d'acide formique et 15 ml d'anhydre acétique sont chauffés pendant 2 heures à 60°. Le mélange est refroidi, 390 mg d'épi-16-éburine sont ajoutés, la réaction est poursuivie pendant 72 heures à la température du laboratoire. Le mélange est dilué par 100 ml d'eau et de glace, puis alcalinisé par une solution de carbonate de sodium ajoutée goutte à goutte et sous agitation magnétique. La solution est extraite par le chloroforme (3 fois 100 ml). Les solutions chloroformiques, lavées à l'eau, séchées sur du sulfate de sodium anhydre, sont distillées jusqu'à siccité sous pression réduite. Le résidu amorphe pesant 100 mg est homogène en chromatographie sur couche mince : N_a -formyl-épi-16-éburine XXXVII.

spectre U.V. : λ max. nm. 250, 285.
spectre I.R. : bandes à 1620, 1680, 1750, 3000 cm^{-1}

REDUCTION DE LA N_a - FORMYL EPI - 16 - EBURINE XXXVII PAR L'HYDRURE DE LITHIUM ET D'ALUMINIUM : METHYLENE EPI - 16 - EBURINOL XXXIX, N_a - METHYL EPI - 16 - EBURINOL XXXVIII, EPI - 16 - EBURINOL XXXVI

Dans le ballon d'un appareil de Soxhlet, sont dissous 400 mg de N_a - formyl épi-16-éburine dans 60 ml d'un mélange à parties égales d'éther anhydre et de tétrahydrofuranne. 100 mg d'hydrure de lithiu et d'aluminium sont placés dans l'extracteur. Après une ébullition poursuivie pendant 5 heures, le mélange réactionnel est refroidi, l'excès d'hydrure est détruit par de l'éther humide puis par quelques gouttes d'eau. Du sulfate de sodium est ajouté. L' éther est filtré et le résidu restant sur le filtre est extrait à nouveau deux fois par de l'éther, puis par le chloroforme. Les solutions organiques, lavées à l'eau et séchées sur sulfate de sodium, fournissent par distillation jusqu'à siccité, 443 mg d'un résidu qui, en chromatographie sur couche mince, montre la présence de trois produits.

CHROMATOGRAPHIE DU MELANGE PRECEDENT

448 mg du mélange précédent sont dissous dans 20 ml de benzène. La solution est chromatographiés sur une colonne de 13,5 g d'alumine. Les fractions recueillies sont de 10 ml. L'élution par le benzène fournit 212 mg de méthylène-épi-16-éburinol.

amorphe
$(\alpha)_D^{20}$: -9° (méthanol neutre c = 1)
spectre U.V. : λ max. nm. 250, 300
spectre I.R. : bandes à 1640, 2850, 2900 cm^{-1}
spectre de masse : pic M^+ 324
pics à m/e 149 et 124
(voir figures page 124).

L'élution au moyen du mélange benzène-éther 50-50 permet d'obtenir 120 mg de produit brut qui, par cristallisation dans l'éther, fournissent 70 mg de N-méthyl épi-16-éburinol.

F : 150°
$(\alpha)_D^{20}$: +2° (méthanol c = 1)
spectre U.V. : λ max. nm. (log ε) 265 (3,42)
315 (3,28)
(c = 133.10^{-} g/l-méthanol)
spectre I.R. : bandes à 1690, 1740, 3400 cm^{-1}
spectre de masse : pic M^+ 340
spectre de R.M.N.
(voir figures pages 122 et 123).

L'élution par le mélange benzène 50-50 fournit l'épi-16-éburinol cristallisé dans l'hexane-acétone.

F : 180°
$(\alpha)_D^{20}$: +58° (méthanol c = 0,5)
spectre U.V. : λ max. nm. 245, 295.
spectre I.R. : bandes à 1640, 3390, 3400 cm^{-1}
spectre de masse : M^+ 312
spectre de R.M.N.
(voir figures pages 120 et 121).

OXYDATION DE L'EPI - 16 - EBURINE XXXV$_a$ PAR LE TETRACETATE DE PLOMB : (+) DIHYDRO - 14,15 - TABERSONINE XL

Des essais préliminaires permettent de déterminer les conditions de température et de durée de la réaction.

La solution de 260 mg d'épi-16-éburine dans 10 ml de benzène en présence de 340 mg d'acétate de plomb est chauffée sur bain-marie à l'ébullition à reflux pendant 35 minutes, sous un courant d'azote et avec agitation magnétique. Le mélange est ensuite refroidi, filtré et extrait par une solution diluée d'acide chlorhydrique. La solution acide, alcalinisée par du carbonate de sodium, est extraite par le chloroforme (80, 50, 50 ml). La solution chloroformique, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre est distillée jusqu'à siccité sous pression réduite. Le résidu, d'un poids de 270 mg, montre en chromatographie sur couche mince, un mélange d' au moins quatre produits. Le produit le moins polaire, révélé par le réactif cérique, donne une coloration bleue.

Le mélange est déposé sur deux plaques préparatives épaisses (solvant de migration : benzène 80, éther 25, méthanol 2).

Sont ainsi obtenus 15 mg du produit le moins polaire : (+) dihydrotabersonine.

amorphe

$(\alpha)_D^{20}$: +472° (éthanol c = 1,4)

spectre U.V.: λ max. nm. 224, 300, 328.

spectre I.R.: bandes à 1620, 1680, 3390 cm^{-1}

superposable au spectre I.R. d'un échantillon de référence de (-) dihydro-14,15-tabersonine

HYDROGENATION CATALYTIQUE DE LA TABERSONINE XXIX : (-) DIHYDRO - 14,15 - TABERSONINE XLI (43)

500 mg de platine d'Adams dans 30 ml d'acétate d'éthyle, sont agités pendant 2 heures en atmosphère d'hydrogène, en présence de carbonate de calcium sec. 1 g de tabersonine base XXIX dissous dans l'acétate d'éthyle est ajouté au catalyseur. Un léger précipité formé est dissous par addition de quelques gouttes de méthanol.

L'hydrogénation est poursuivie pendant 36 heures, Le catalyseur est ensuite éliminé par filtration sur terre d'infusoire et le filtrat est distillé à siccité sous pression réduite. Le résidu est repris par 5 ml d'eau acide. La solution est alcalinisée par l'ammoniaque diluée au demi et extraite par l'éther. La solution organique, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, est distillée jusqu'à siccité, laissant un résidu pesant 846 mg non homogène en chromatographie sur couche mince.

Ce résidu, dissous dans le mélange benzène-hexane 50-50, est purifié sur une colonne d'alumine de 24 g. L'élution par le mélange benzène-hexane 50-50 permet d'obtenir dans les fractions 3 et 13, 571 mg de dihydro-14,15-tabersonine XLI.

spectre U.V. : λ max. nm. 225, 300, 330.

spectre I.R. : bandes à 3390, 1680, 1620 cm^{-1}

REDUCTION DE LA (-) DIHYDRO - 14,15 TABERSONINE XLI PAR LE ZINC EN MILIEU ACETIQUE : TETRAHYDRO - 2,16 - 14,15 TABERSONINE XLIII

350 mg de (-) dihydro-14,15 tabersonine sont dissous dans 25 ml d'acide acétique à 50 %. Après addition de 5 g de zinc en poudre fine, la réaction est poursuivie, sous un courant d'azote, pendant 96 h. à la température du laboratoire, avec agitation magnétique.

Le zinc est ensuite éliminé par filtration sur kieselguhr. Le filtrat, alcalinisé par une solution de soude diluée au demi, est extrait par le chloroforme (100 ml en trois fractions). Les solutions chloroformiques réunies, lavées et séchées sur sulfate de sodium, sont distillées jusqu'à l'obtention d'un résidu sec.

Ce résidu sec (263 mg), non homogène en chromatographie sur couche mince, est un mélange de trois produits.

La chromatographie sur plaques épaisses fluorescentes (solvant de migration : benzène-éther 90-10) permet d'isoler :

1.- le produit majoritaire de polarité la plus faible présente un Rf, un spectre U.V. et un spectre I.R. identiques à ceux de l'éburine, et un pouvoir rotatoire spécifique $(\alpha)_D^{20}$: +25° ($CHCl_3$-c=0,5)

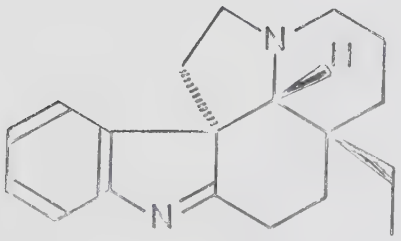
2.- le produit de polarité moyenne présente un Rf, un spectre U.V., et un spectre I.R., identiques à ceux de l'isotétrahydrotabersonine (44).

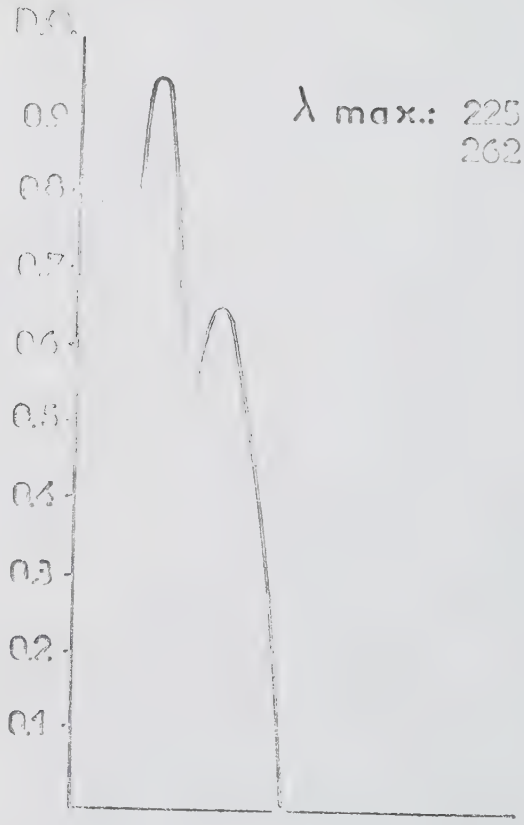
3.- le troisième produit, le plus polaire, présente un Rf, un spectre I.R., et un spectre U.V., identiques à ceux de l'épi-16-éburine, et un pouvoir rotatoire spécifique $(\alpha)_D^{20}$: -95°5 ($CHCl_3$ -c = 1) alors que celui de l'épi-16 éburine est de +73°.

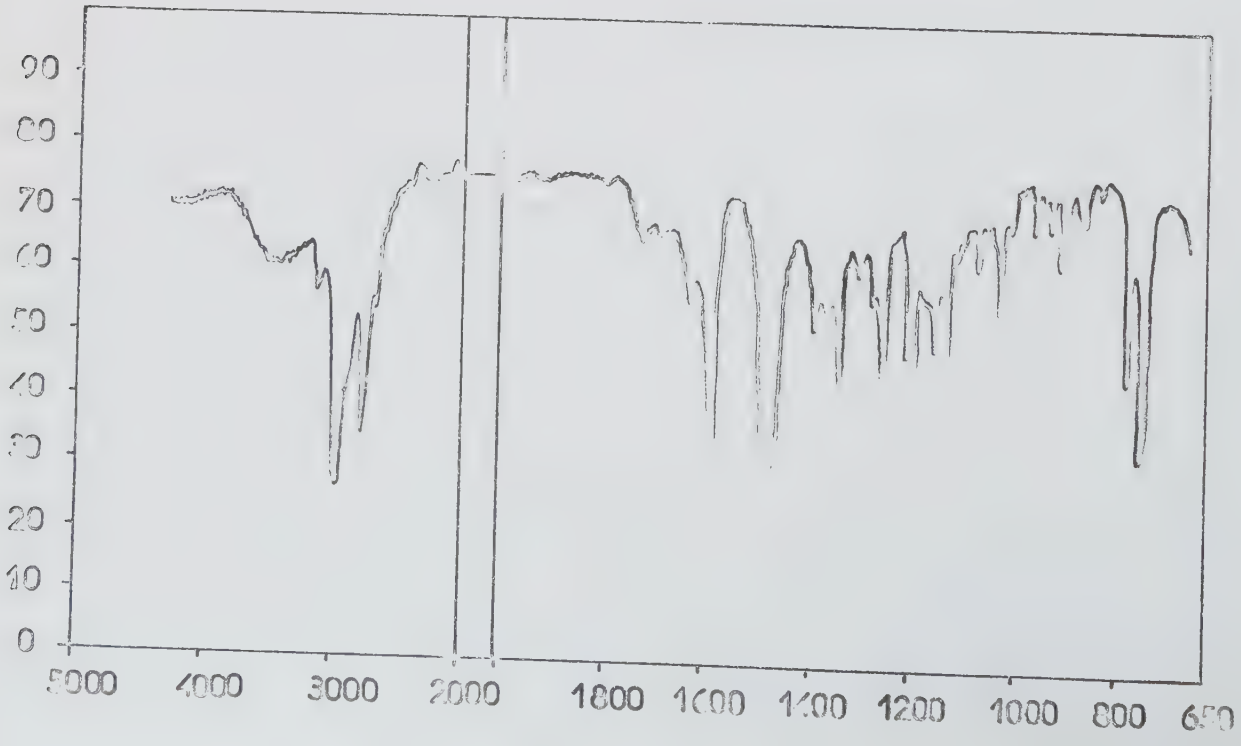
ÉBURÉNINE

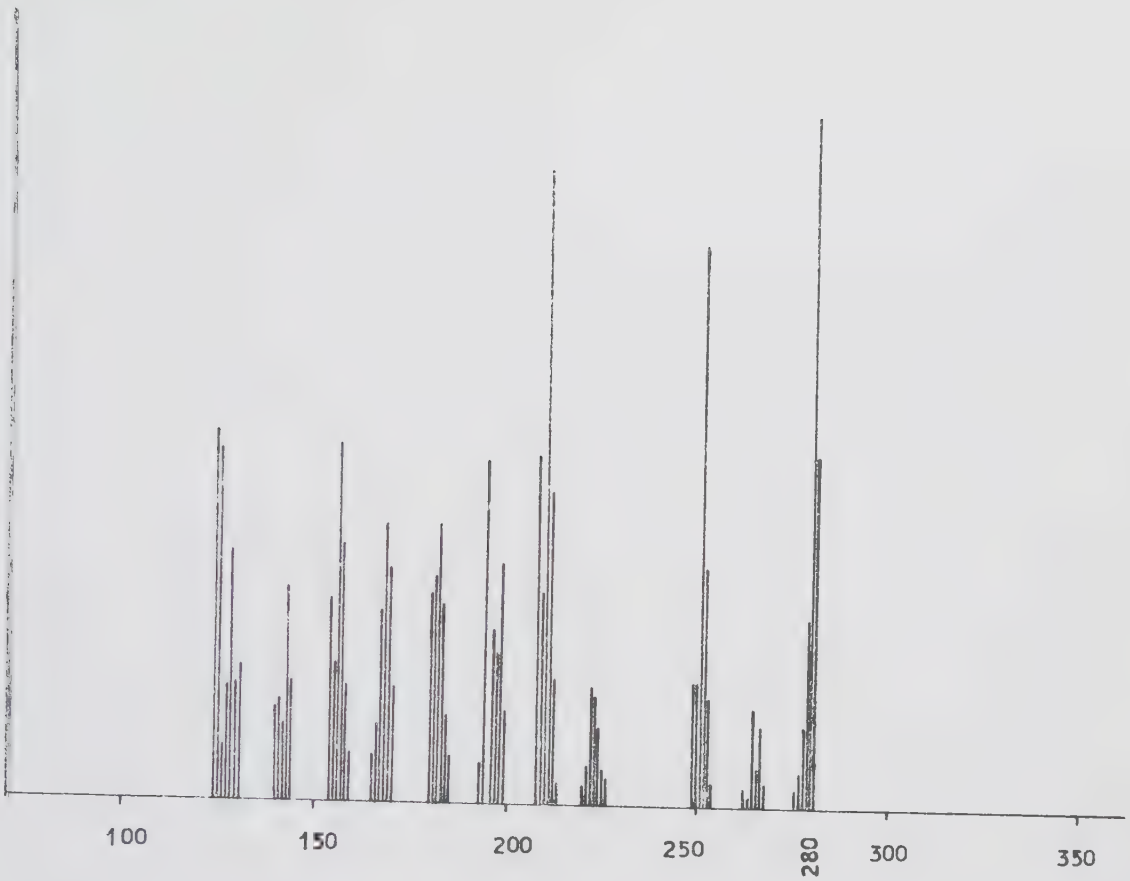
$C_{19}\ H_{24}\ N_2$

Amorphe $\left[\alpha\right]_D^{20} = +143$ ($CH\ Cl_3$)





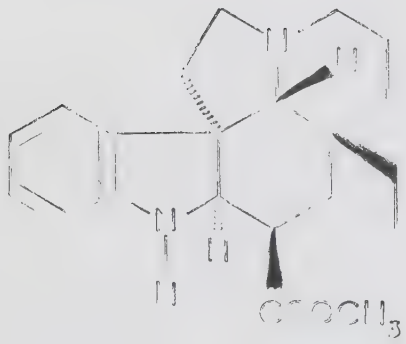


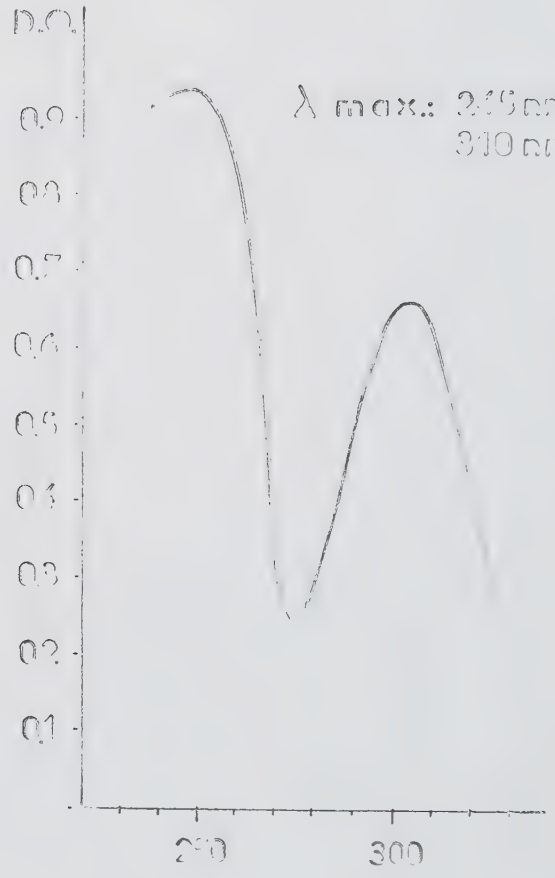

100
150
200
250
280
300
350

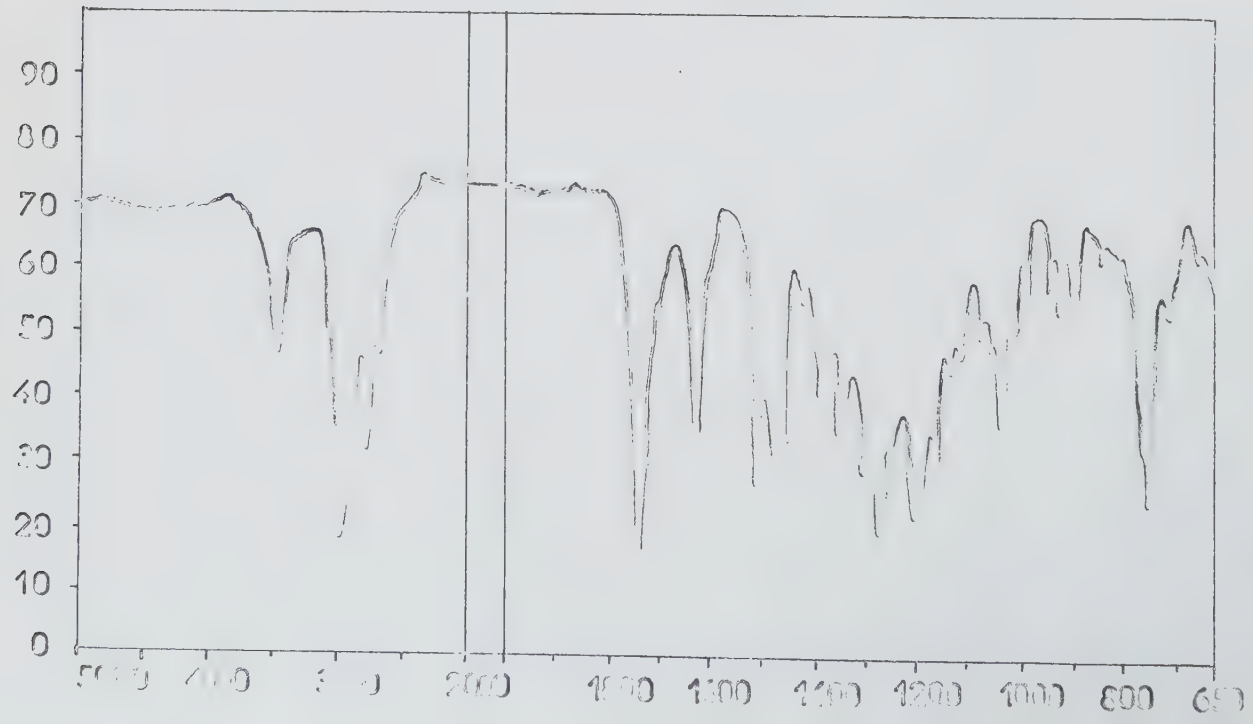
ÉBURINE

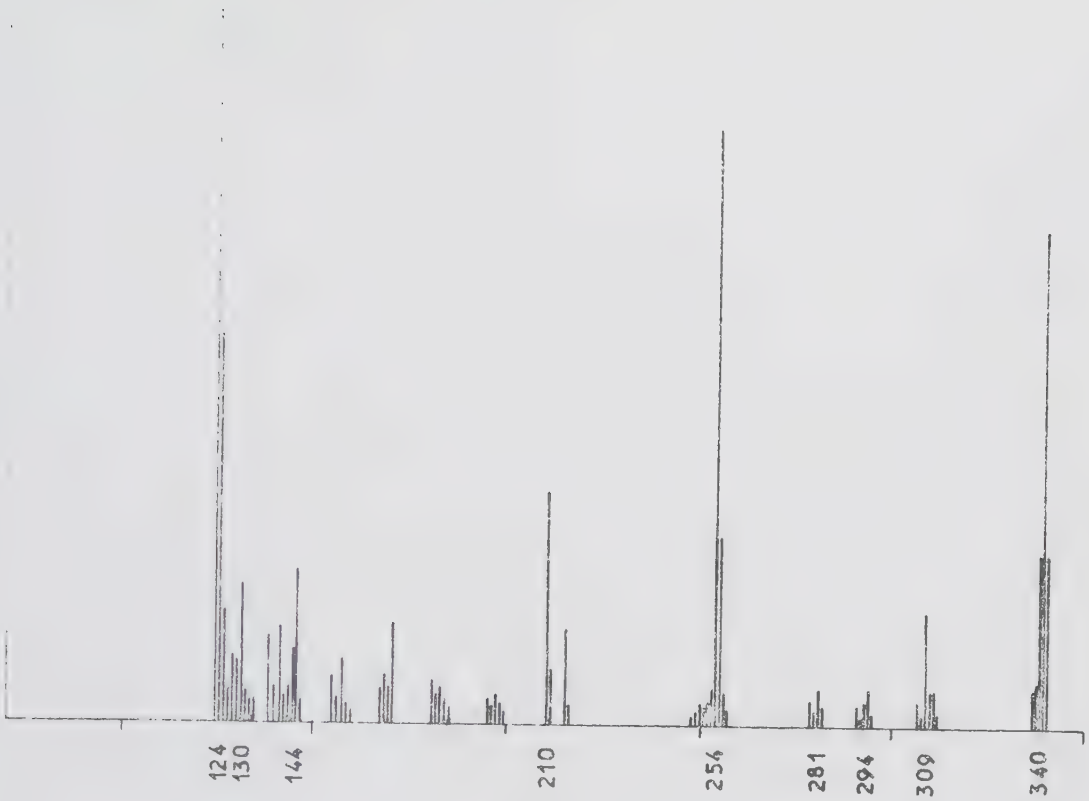
$C_{21}\ H_{20}\ O_3\ N_2$

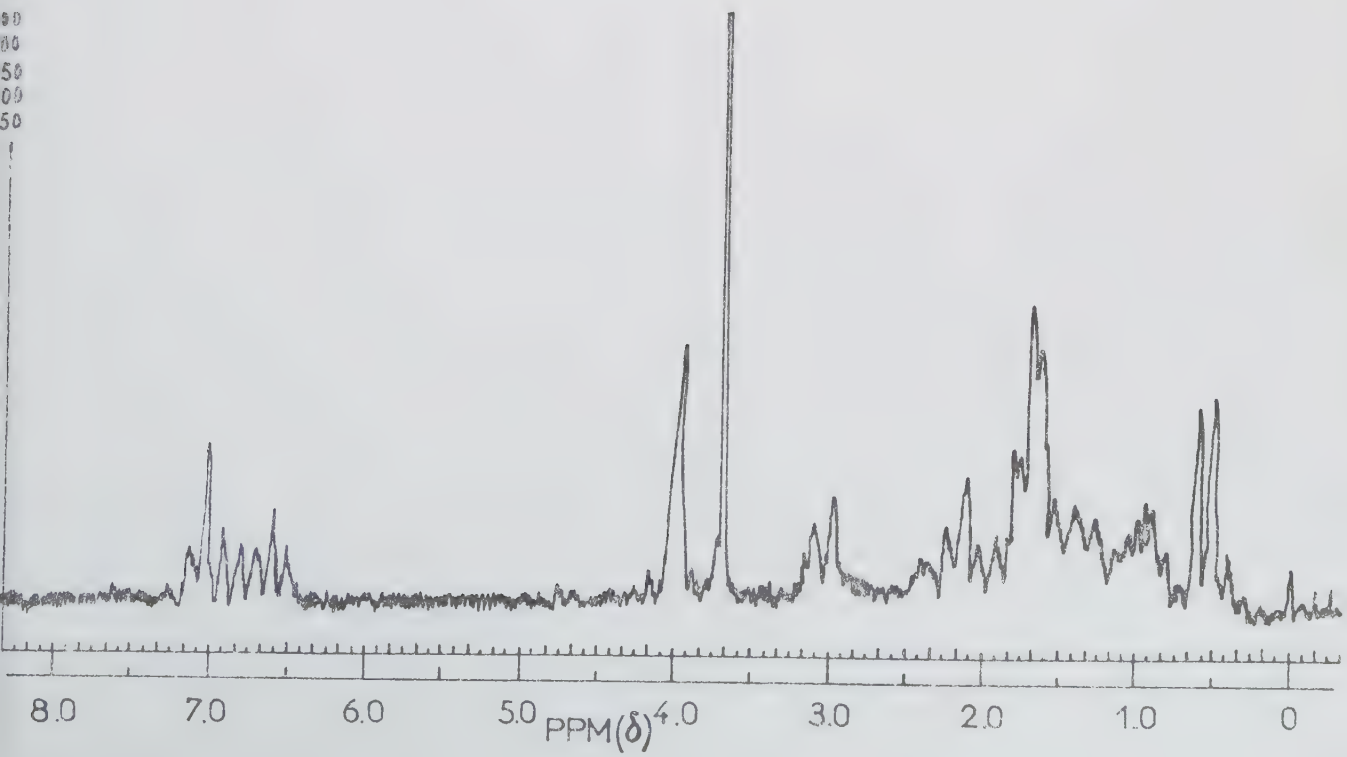
Alcaloïde $[\alpha]_D^{20} = -18°$ ($CHCl_3$)

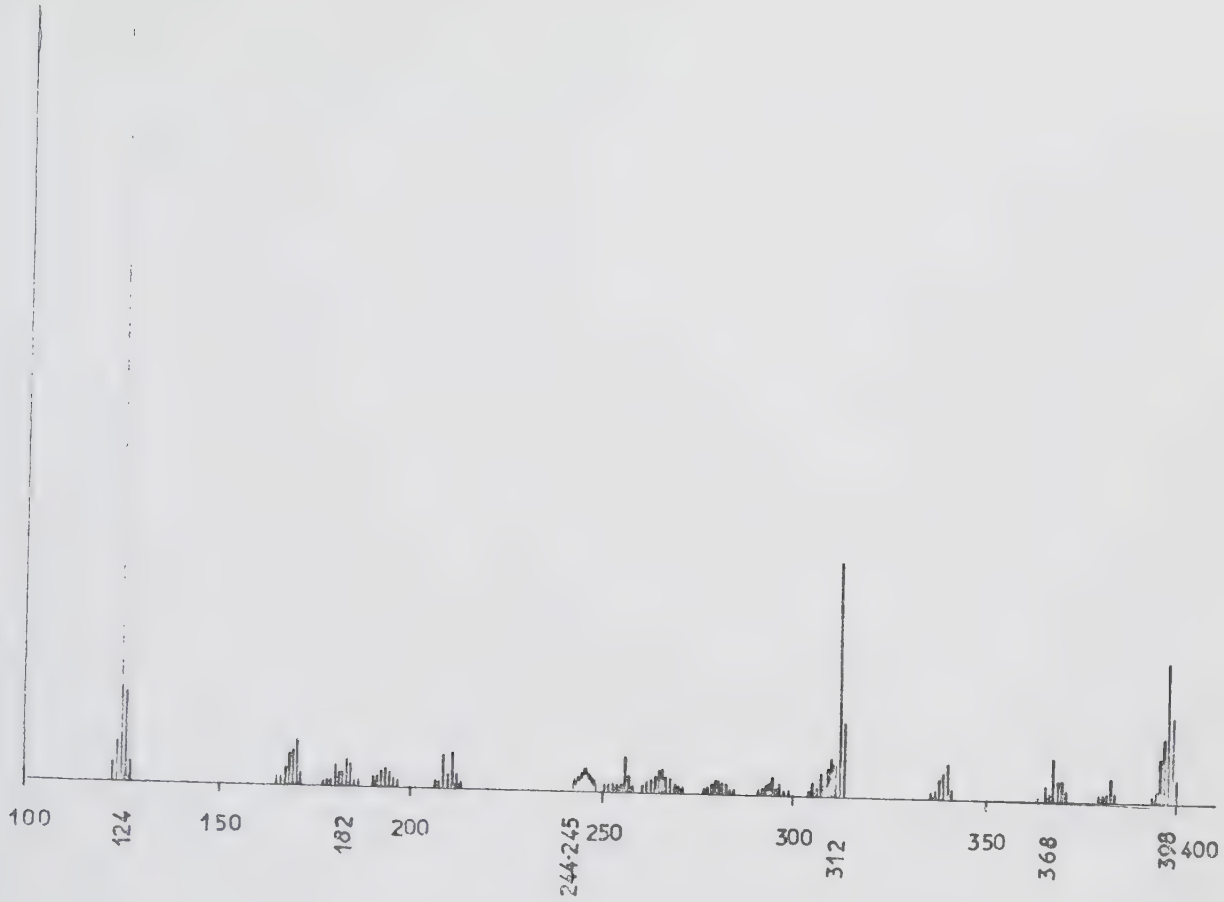


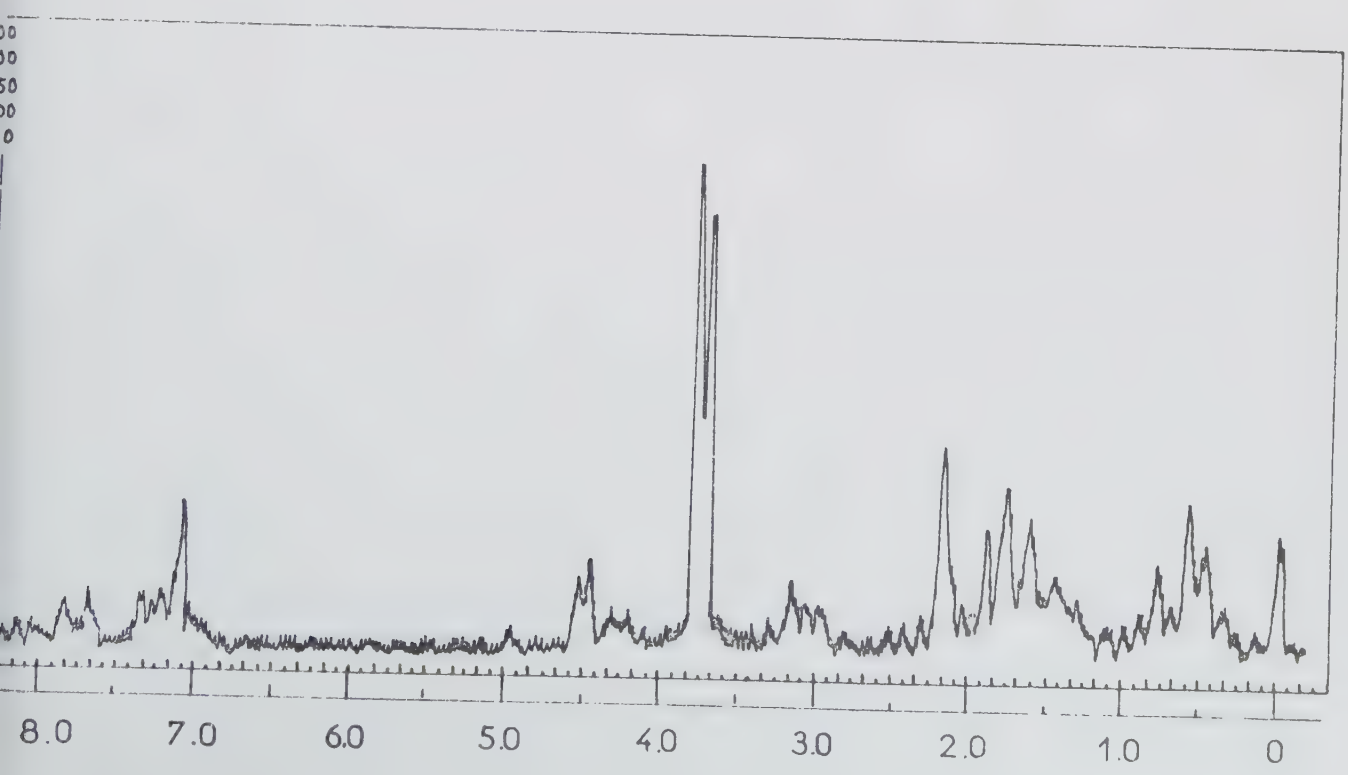




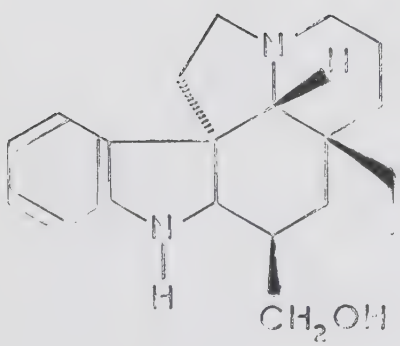

124
130
144
210
254
281
294
309
340

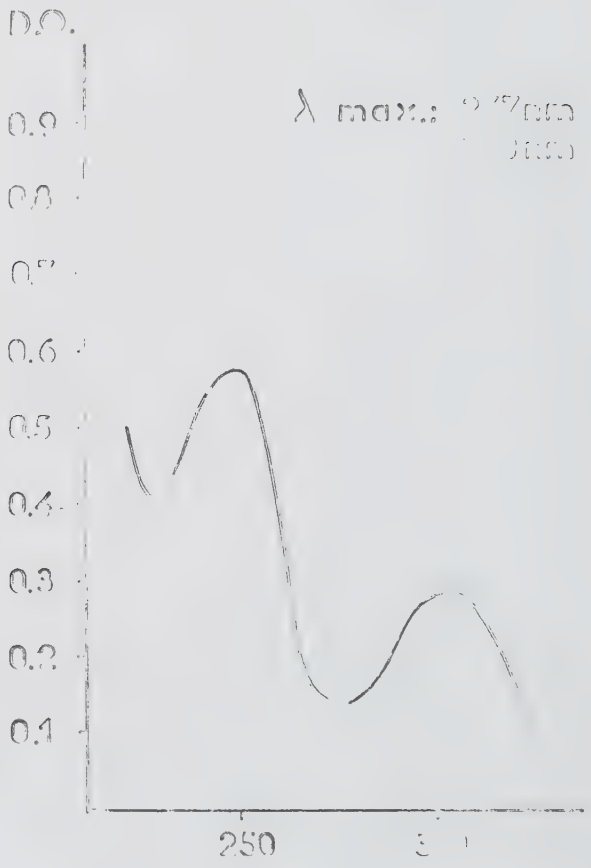

8.0
7.0
6.0
5.0
PPM(δ)
4.0
3.0
2.0
1.0
0

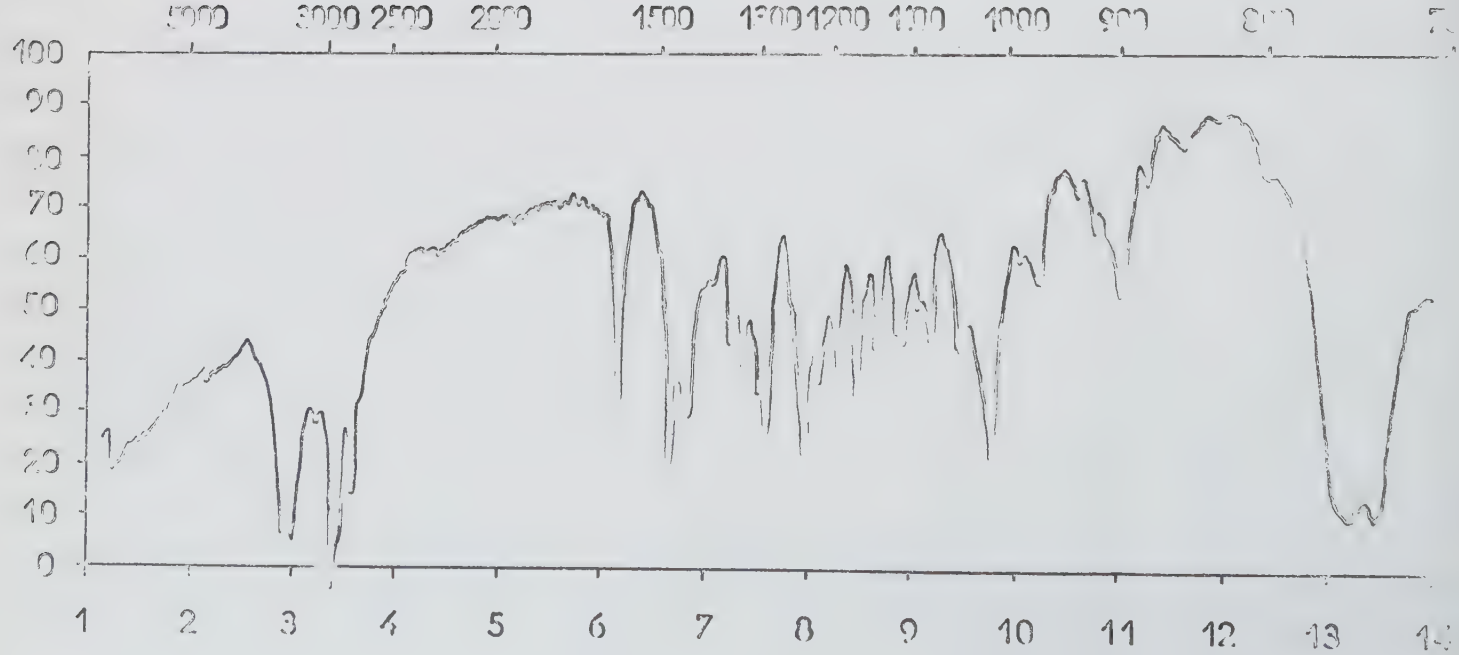

100
124
150
182
200
244·245
250
300
312
350
368
398
400

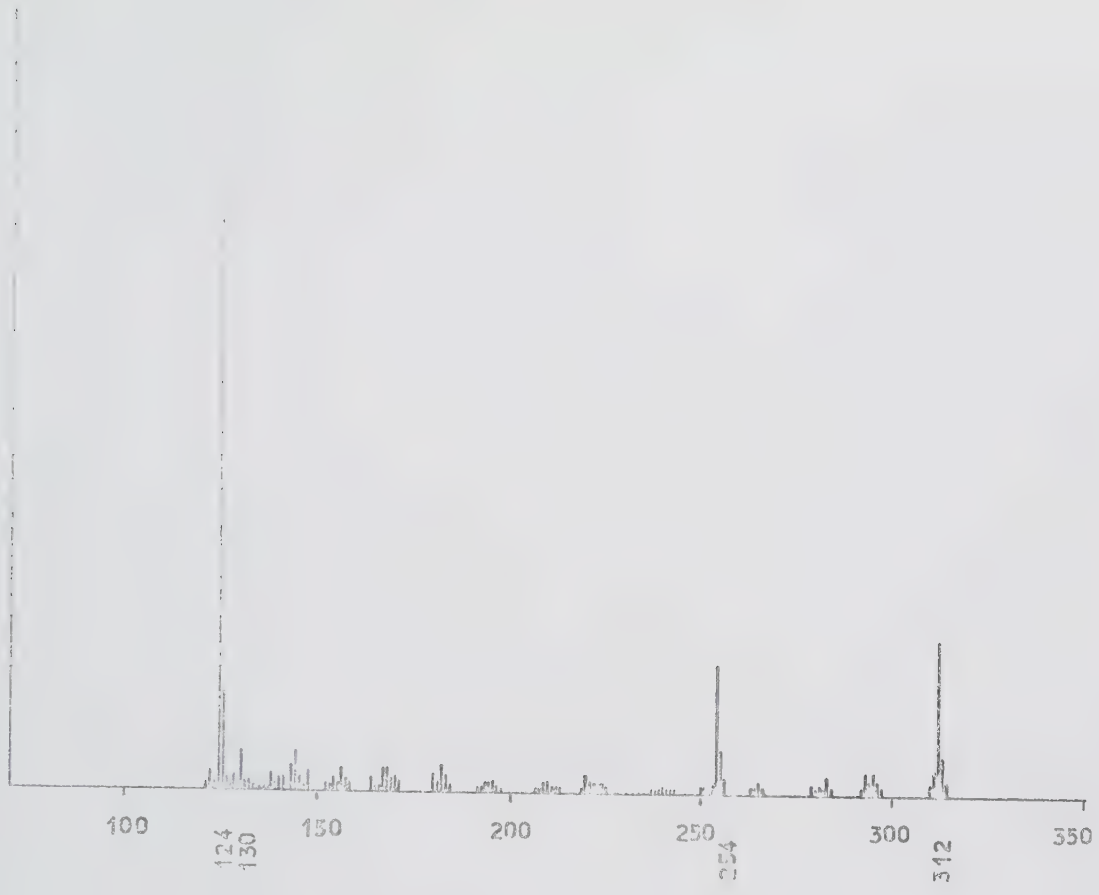

8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0

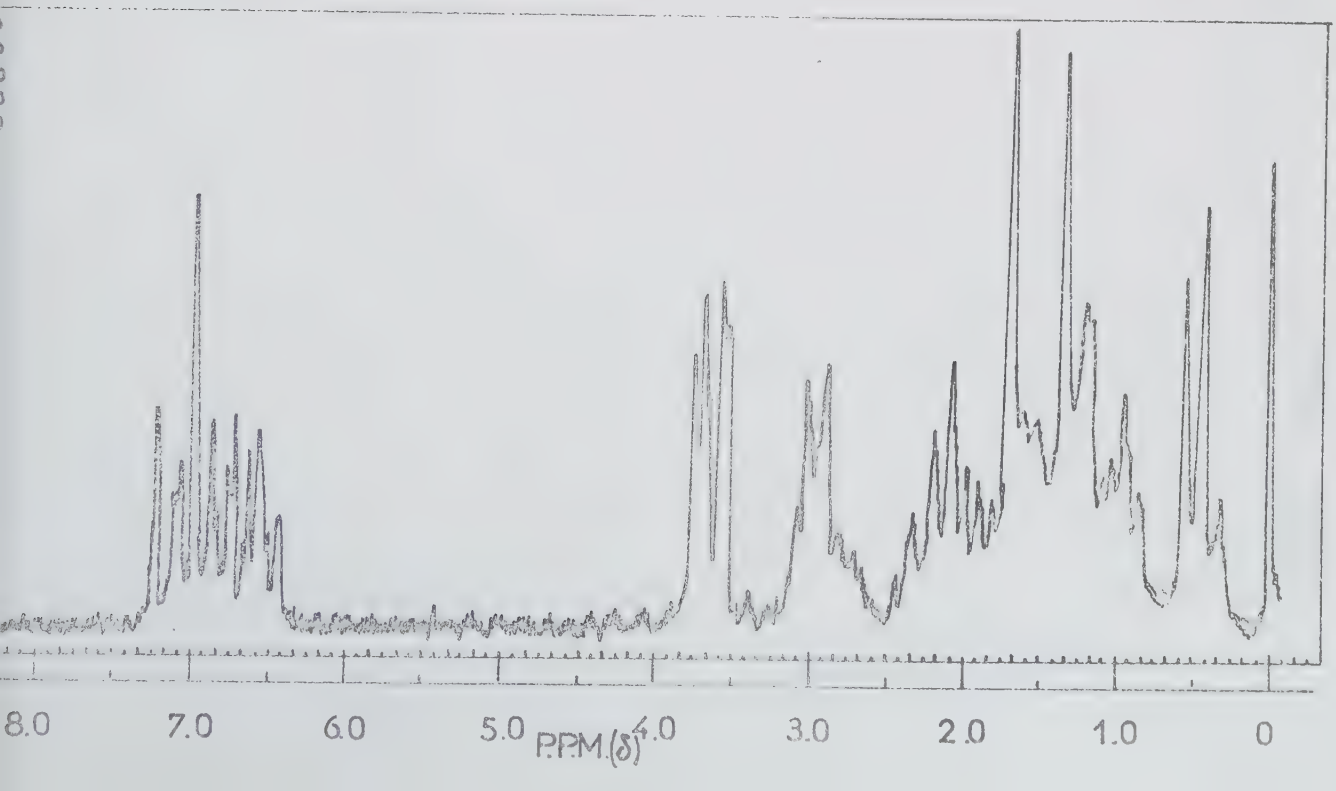
CBURINOL

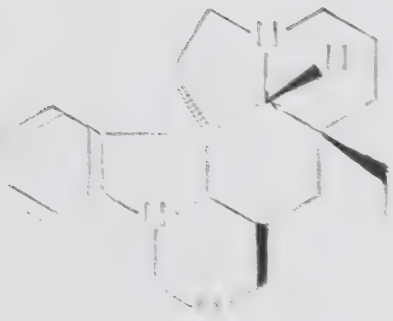

N
H
N
H
CH_2OH

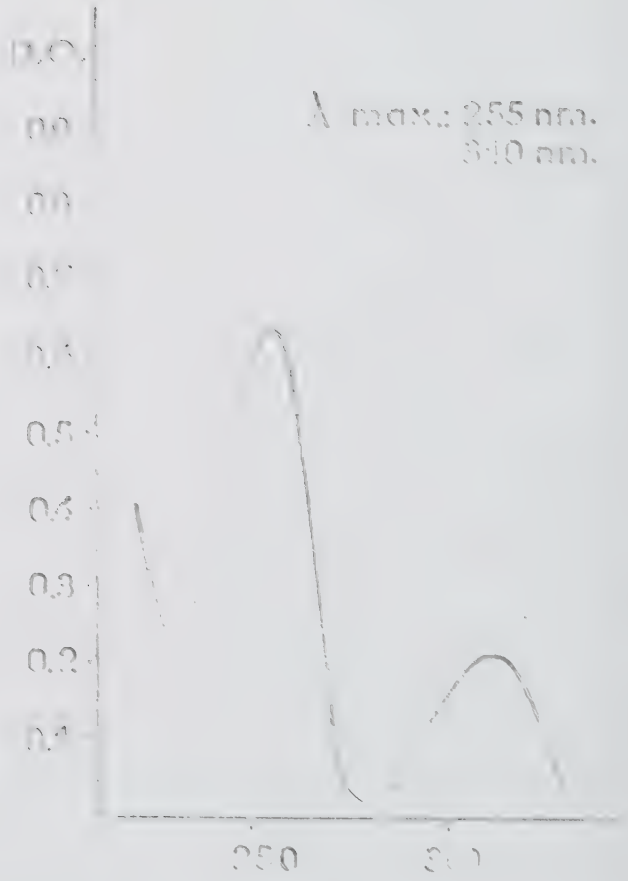

O.D.
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
250

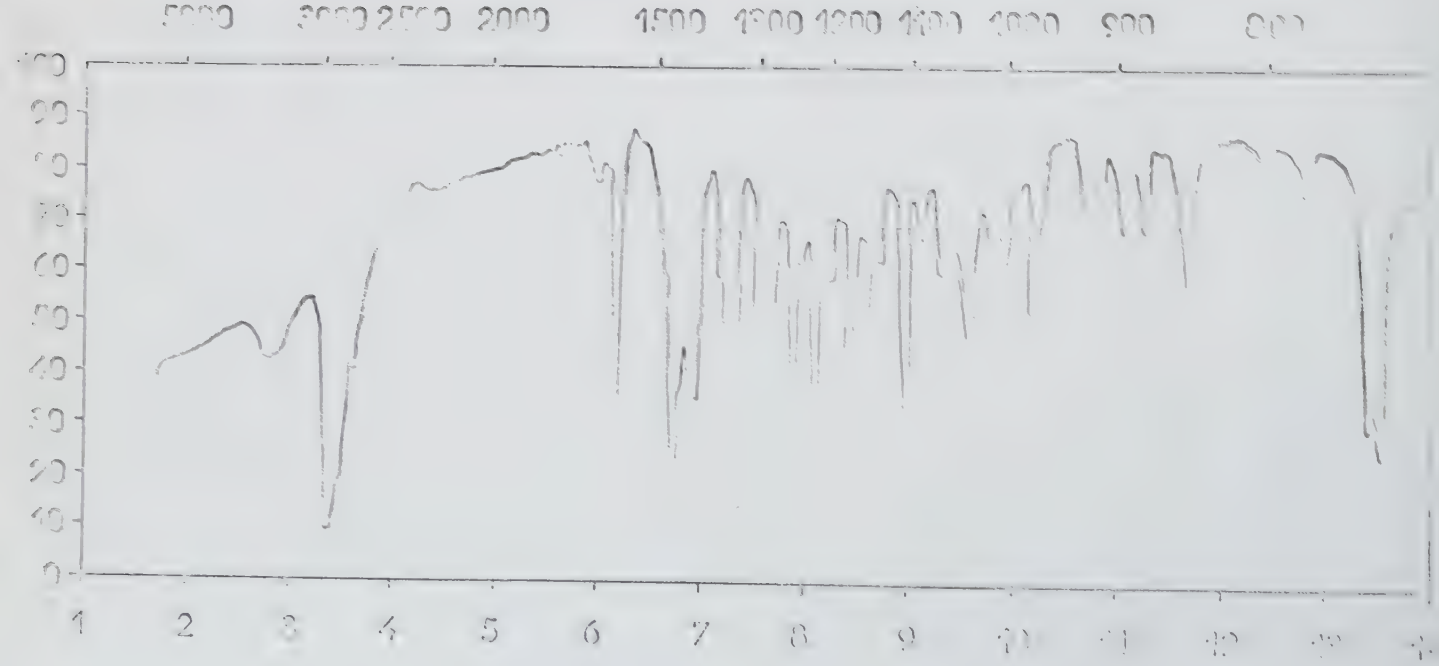

100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

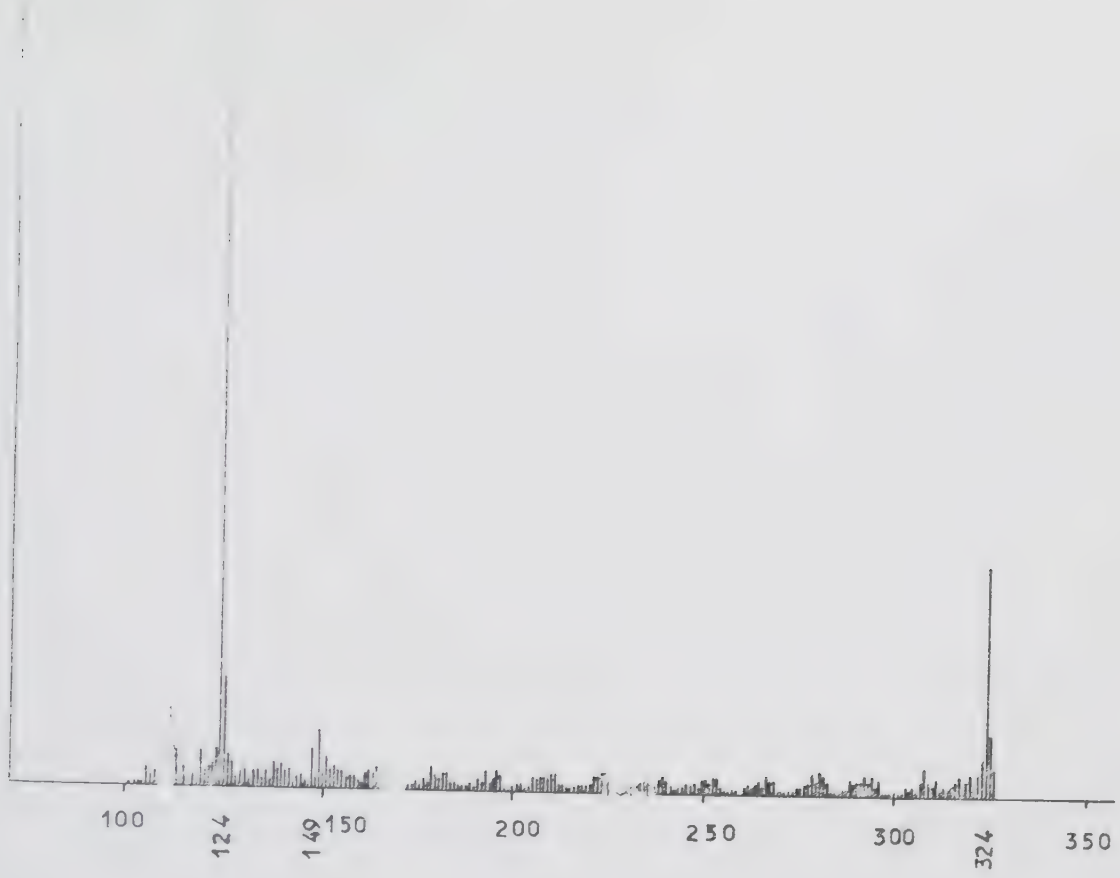

100
124
130
150
200
250
254
300
312
350

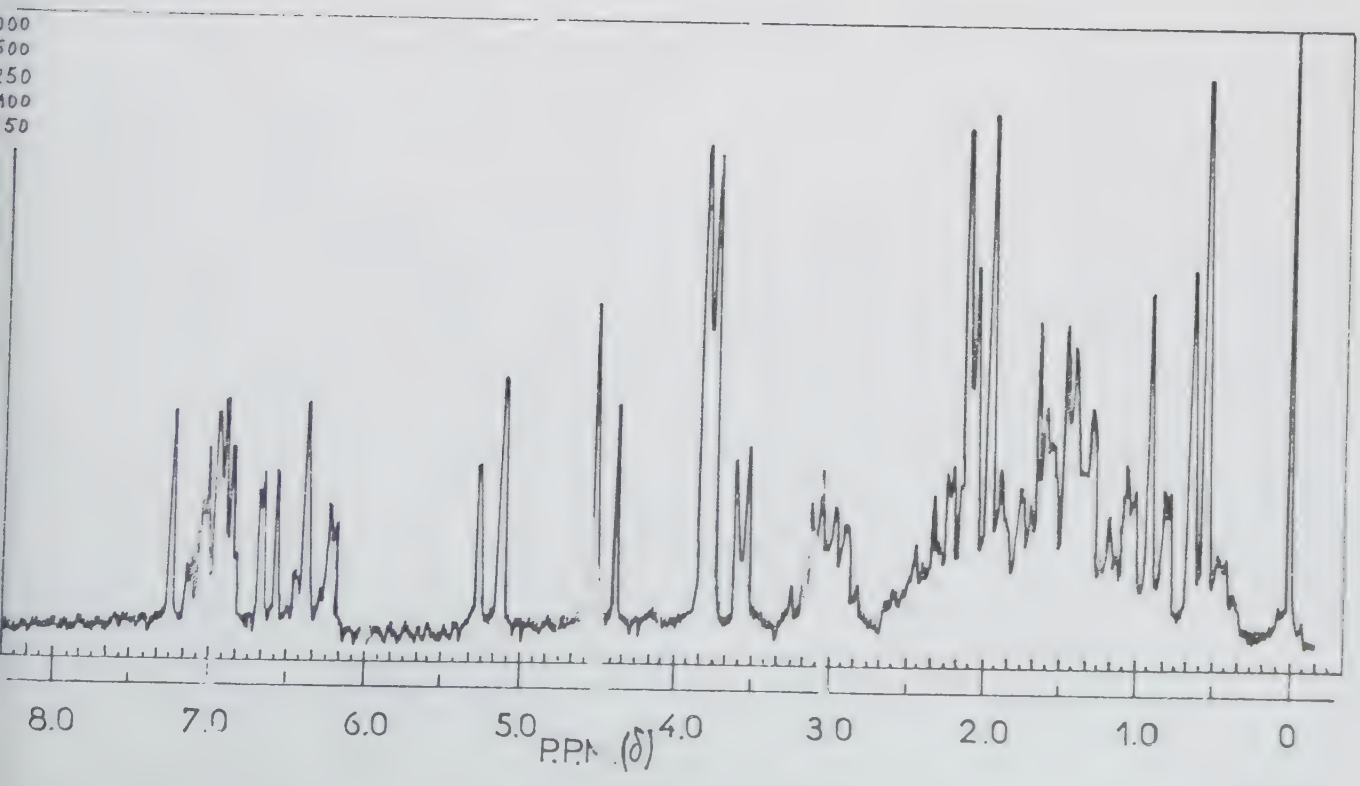

8.0
7.0
6.0
5.0
P.P.M.(δ)
4.0
3.0
2.0
1.0
0




λ max.: 255 nm.
340 nm.



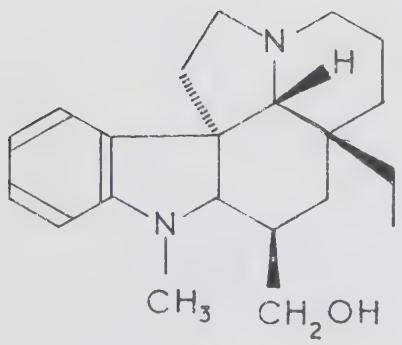

100
124
149
150
200
250
300
324
350

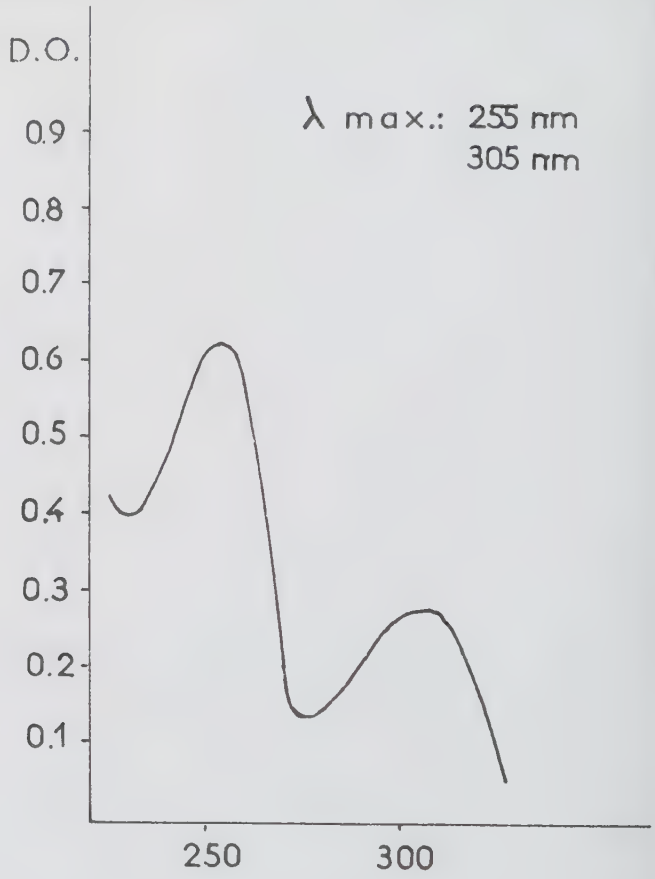

8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0
P.P.M. (δ)

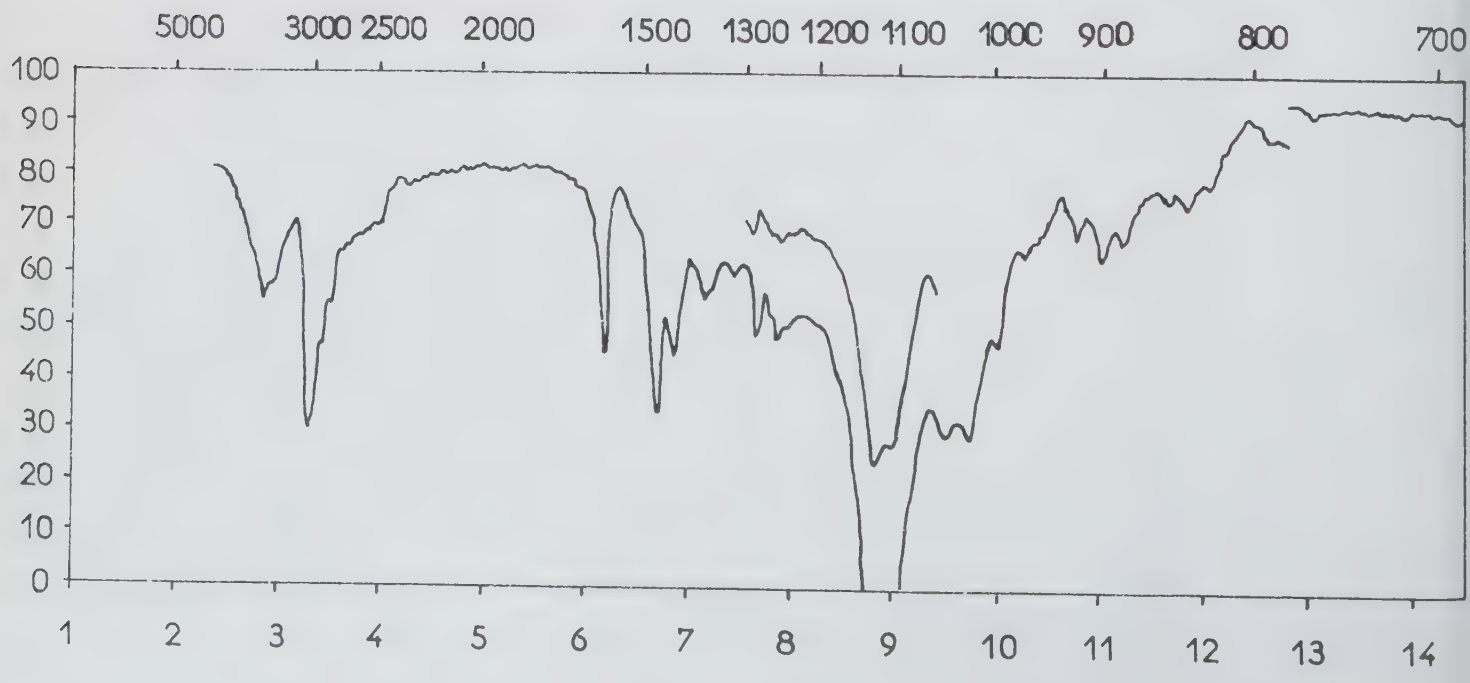
$N_{(a)}$ - MÉTHYL - ÉBURINOL

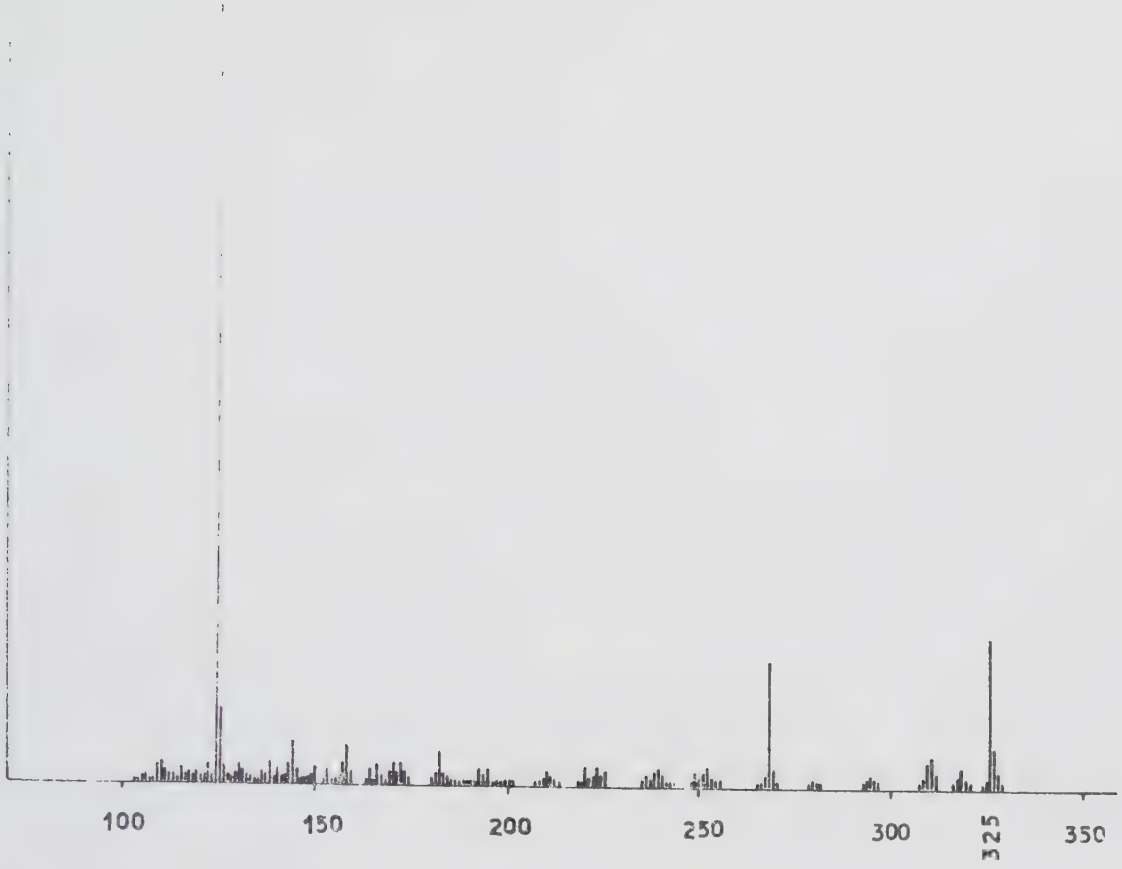
$C_{21}\ H_{30}\ O\ N_2$

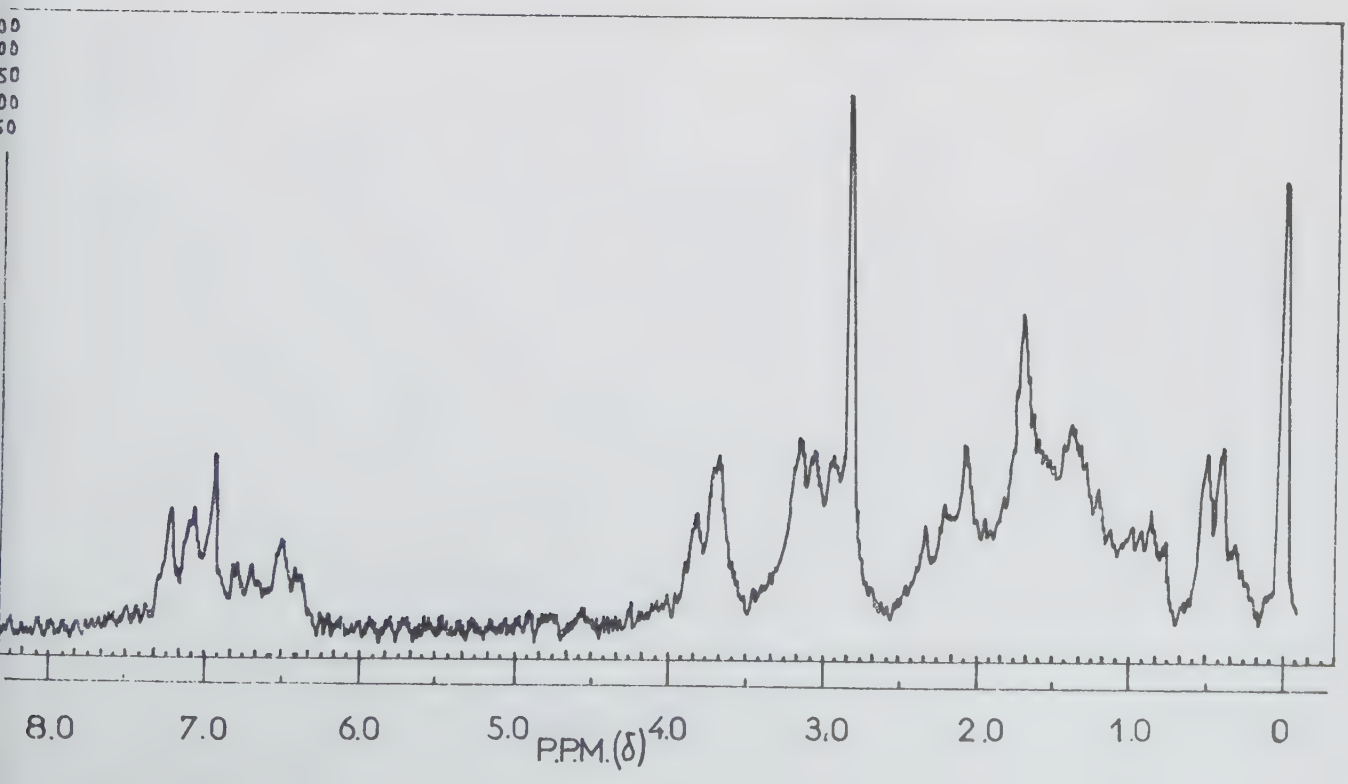
F : 100° $[\alpha]_D^{20} = -94°$ (MeOH)







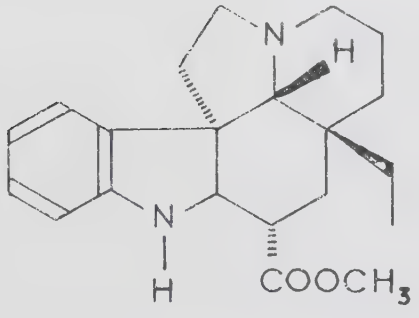

100
150
200
250
300
325
350

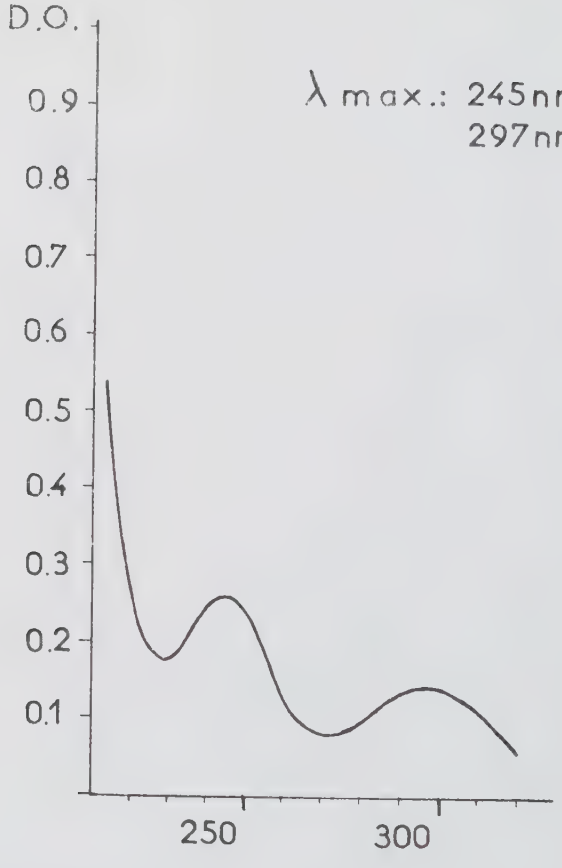

8.0
7.0
6.0
5.0
P.P.M.(δ)
4.0
3.0
2.0
1.0
0

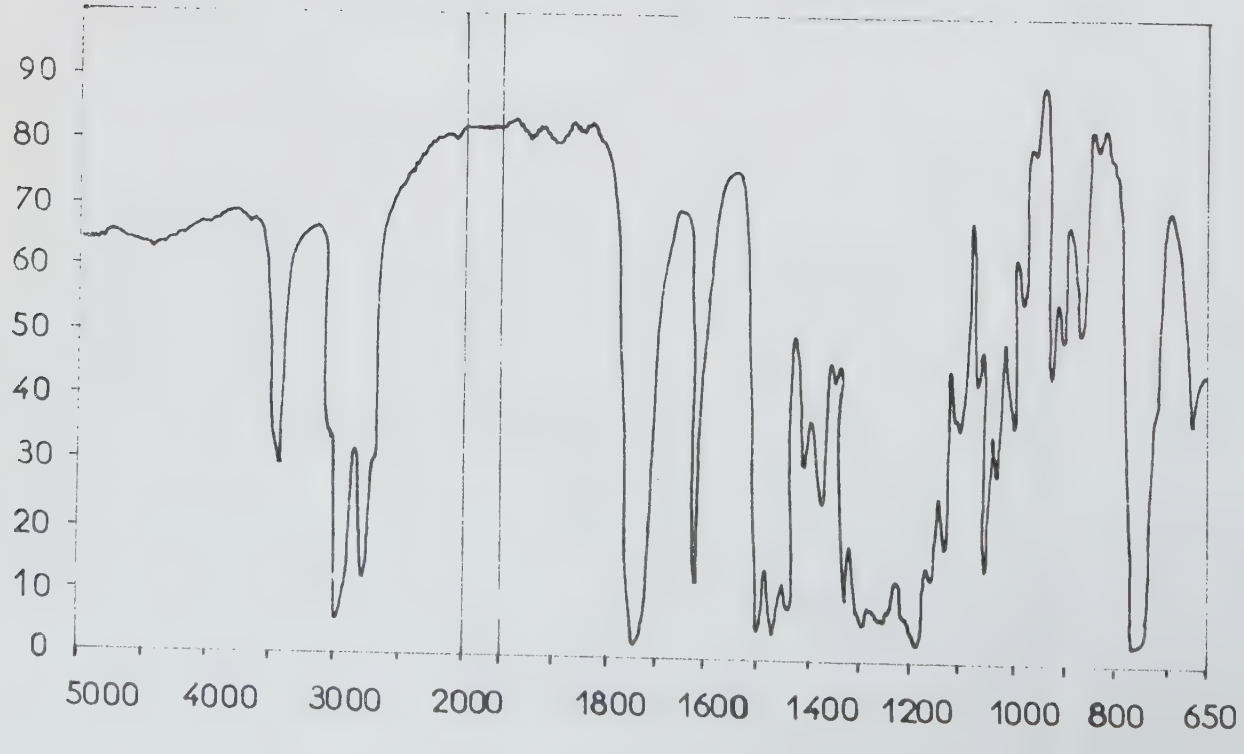
ÉPI-16-ÉBURINE

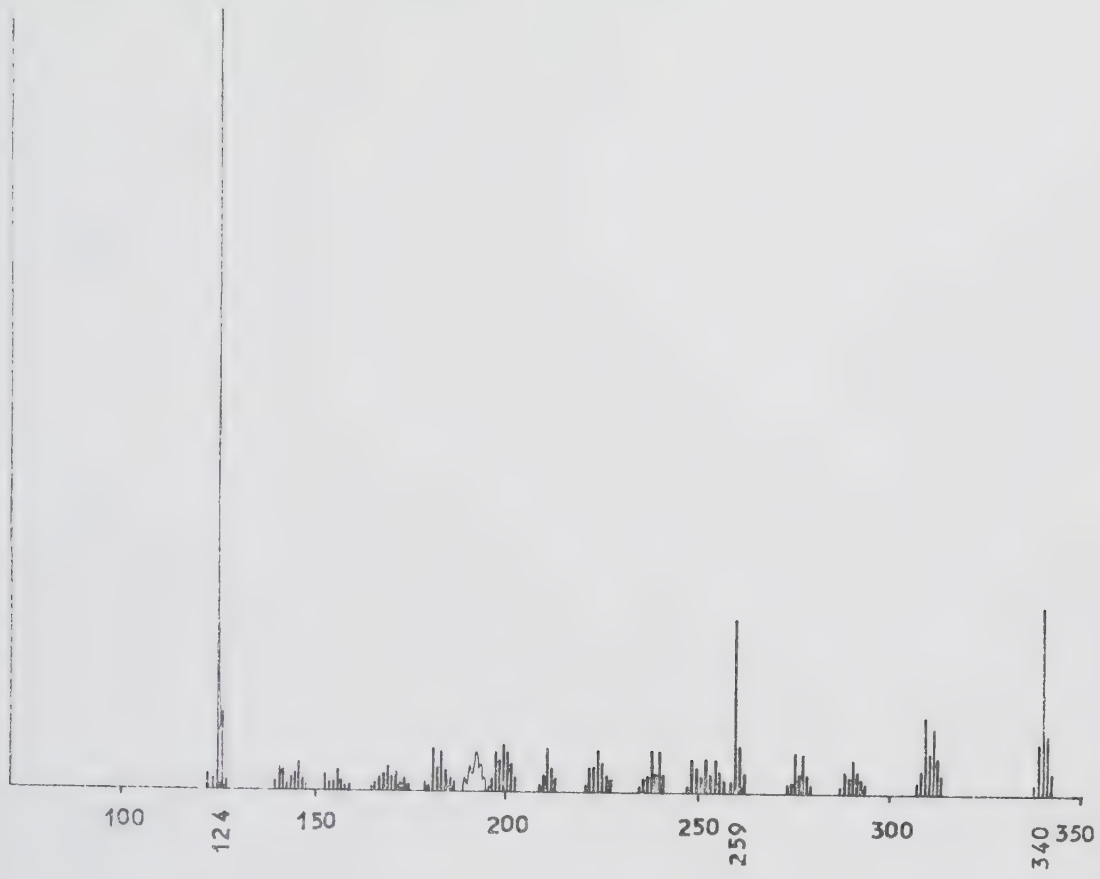
$C_{21}\ H_{28}\ O_2\ N_2$

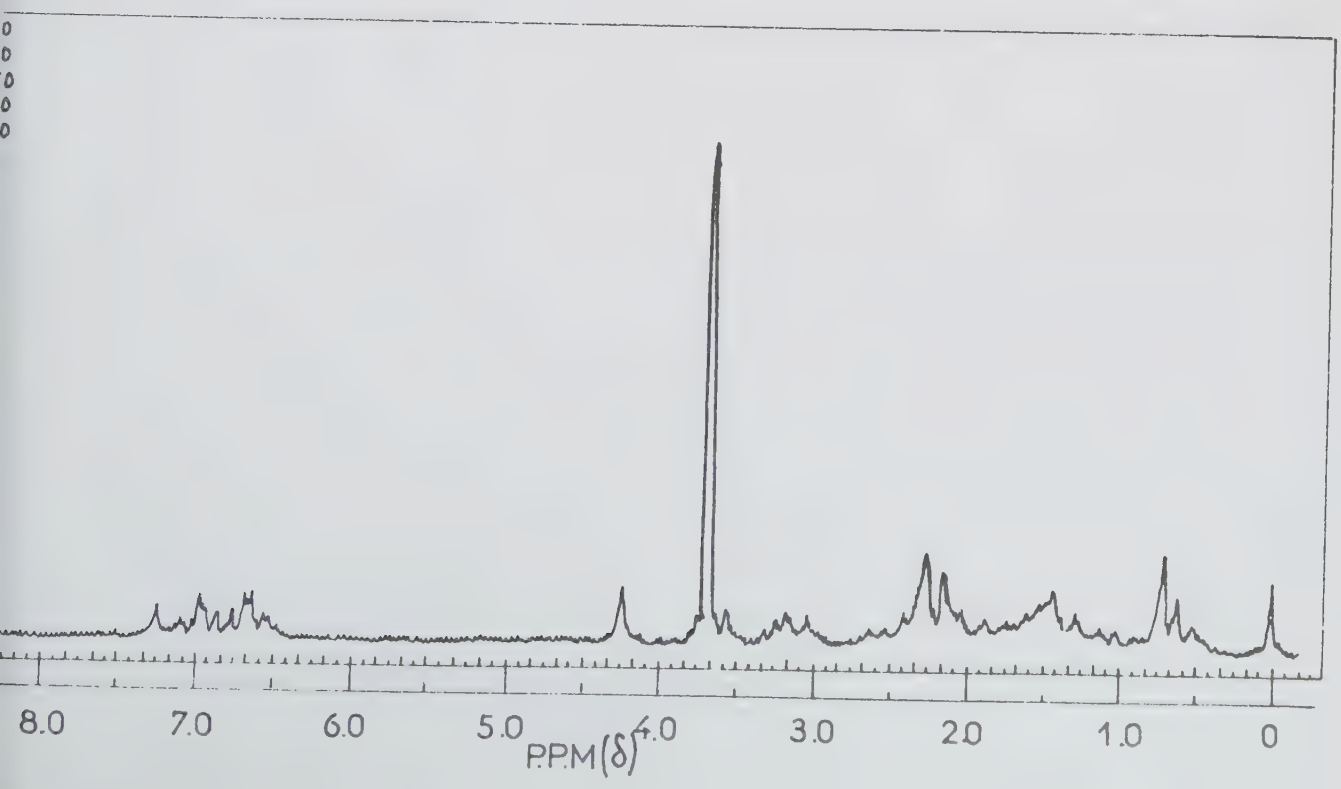
Amorphe $[\alpha]_D^{20} = +73°$ $(CH\,Cl_3)$







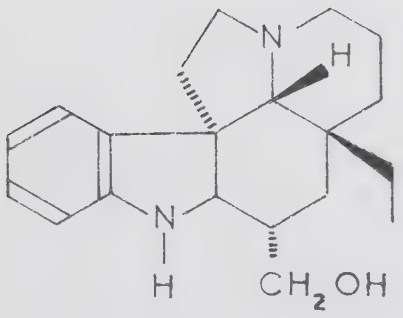

100
124
150
200
250
259
300
340
350

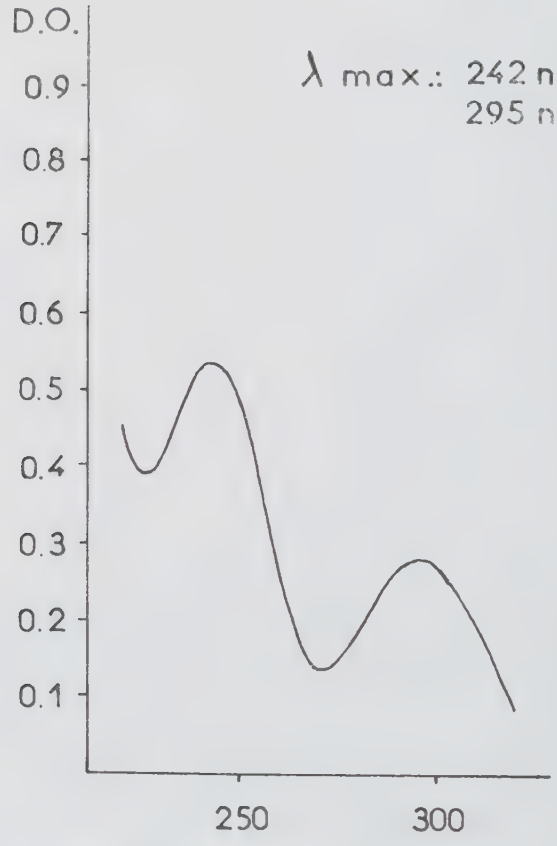

8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0
P.P.M(δ)

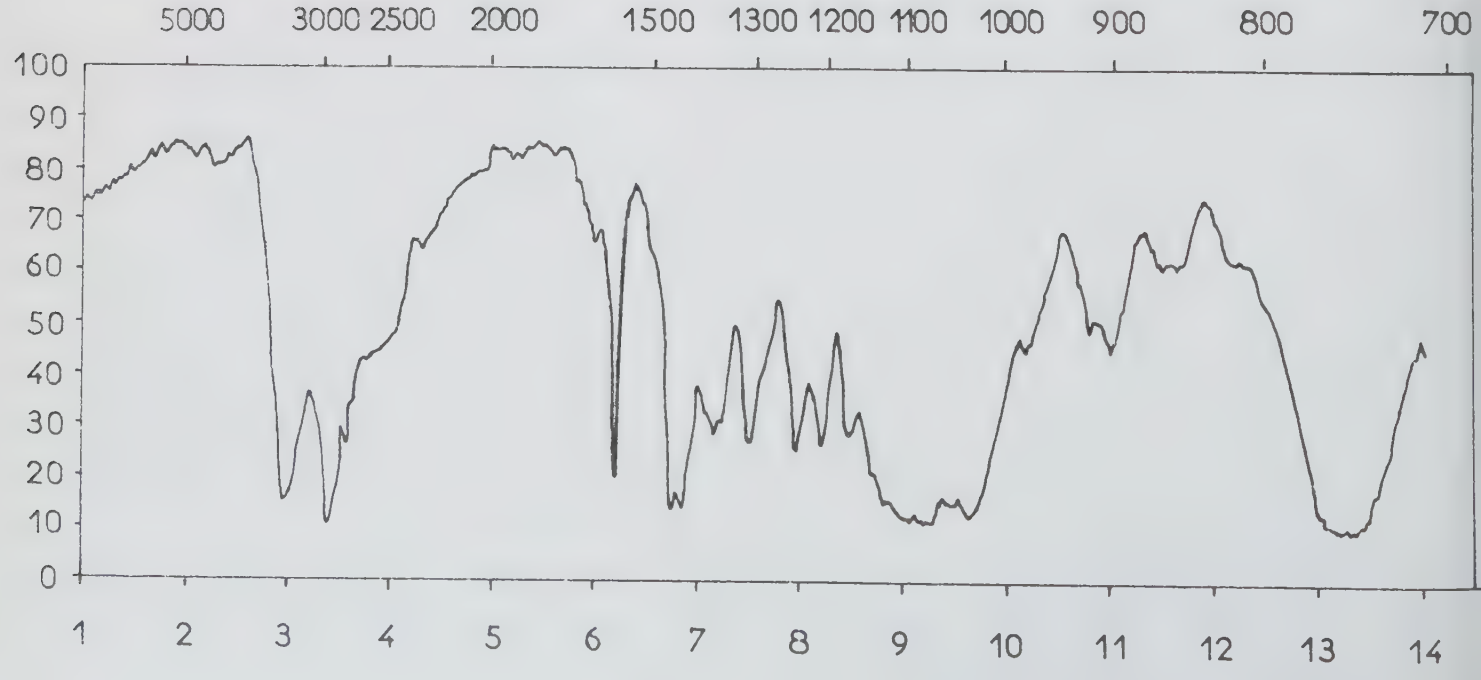
ÉPI-16-ÉBURINOL

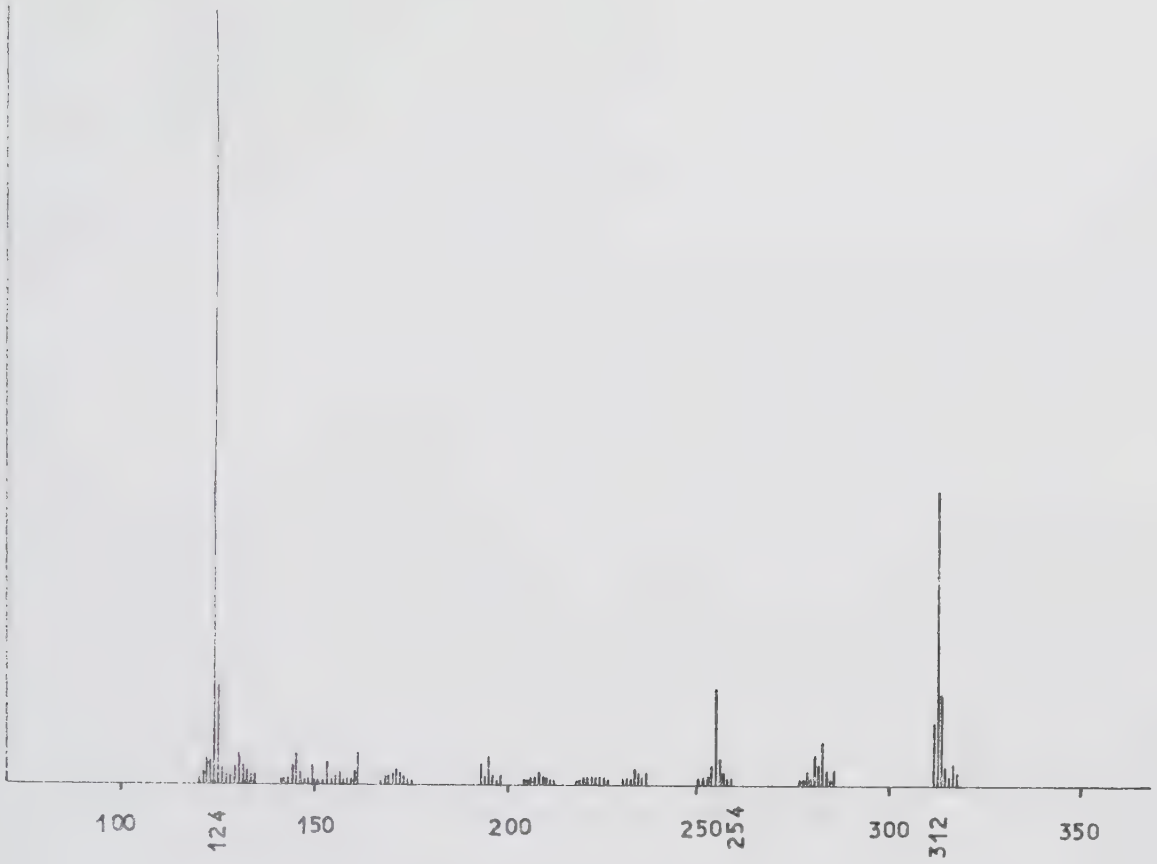
$C_{20}\ H_{28}\ ON_2$

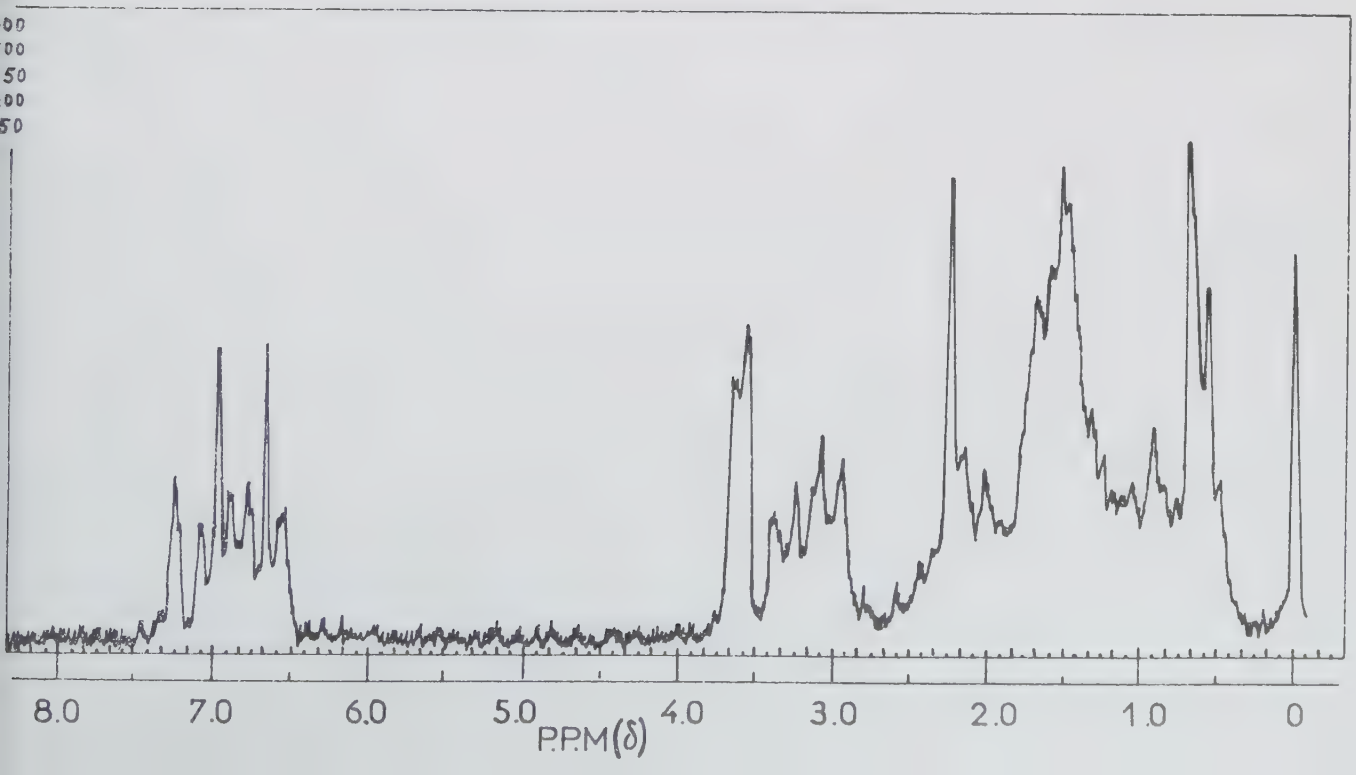
F : 180° $[\alpha]_D^{20} = +58°$ (MeOH)







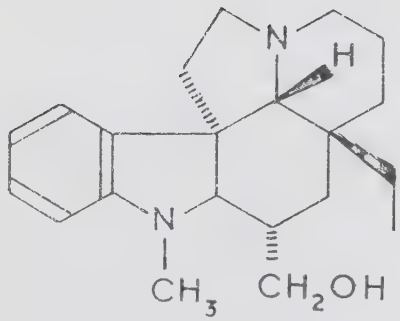

100
124
150
200
250
254
300
312
350

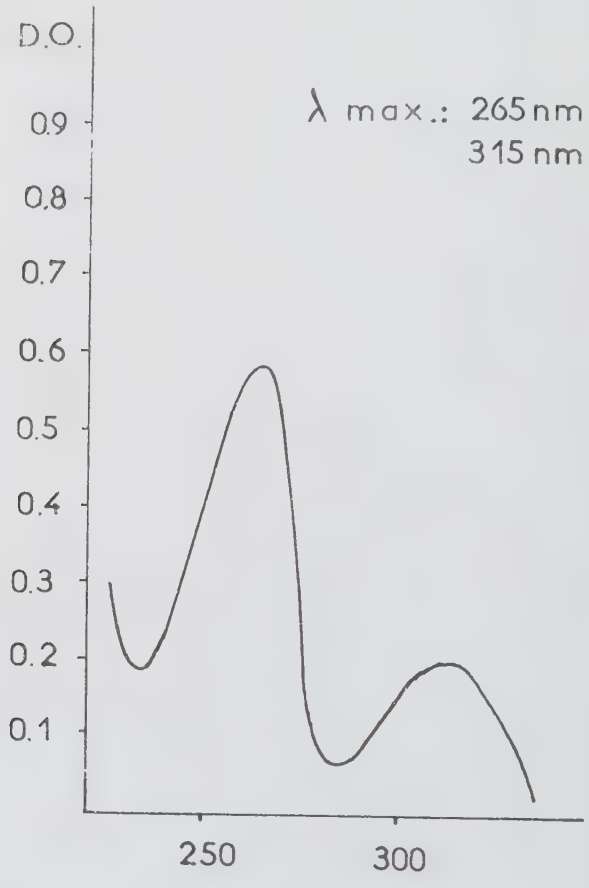

8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0
P.P.M(δ)

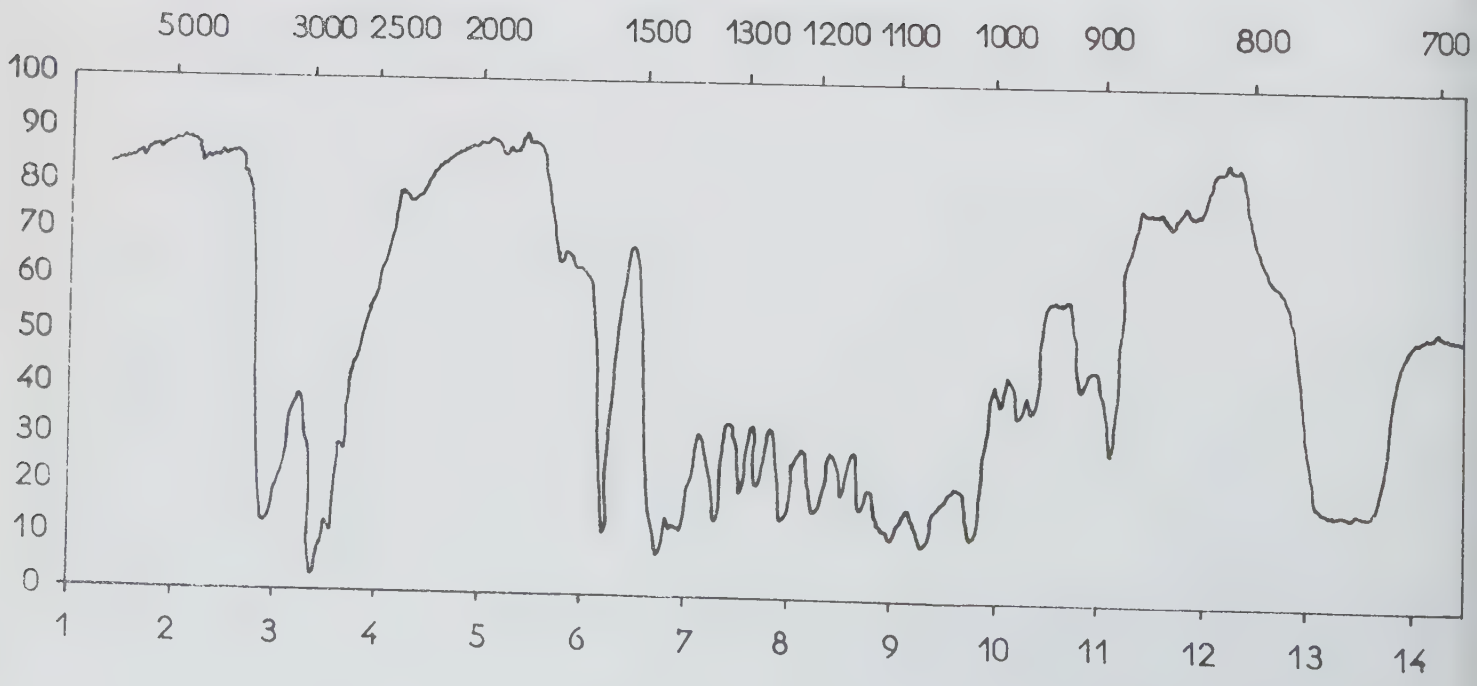
$N_{(a)}$ - MÉTHYL - ÉPI - 16 - ÉBURINOL

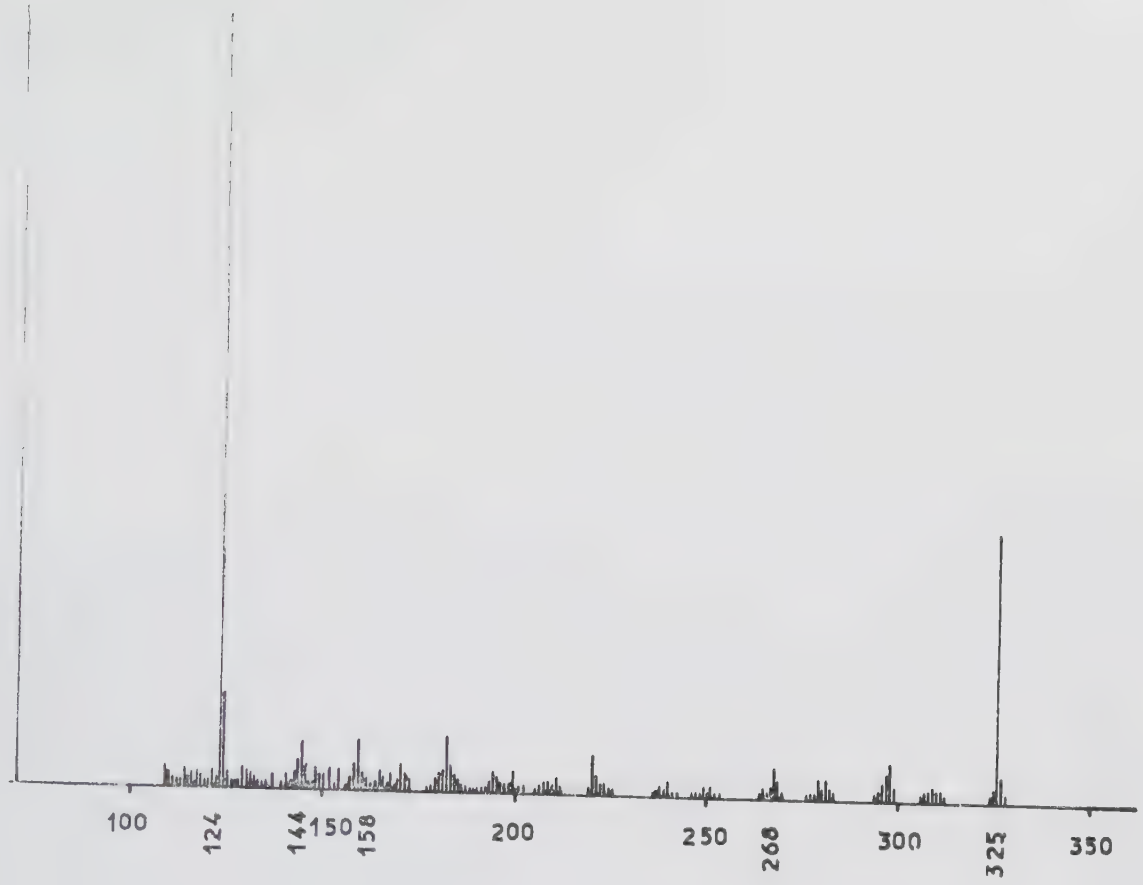
$C_{21}\ H_{28}\ O\ N_2$

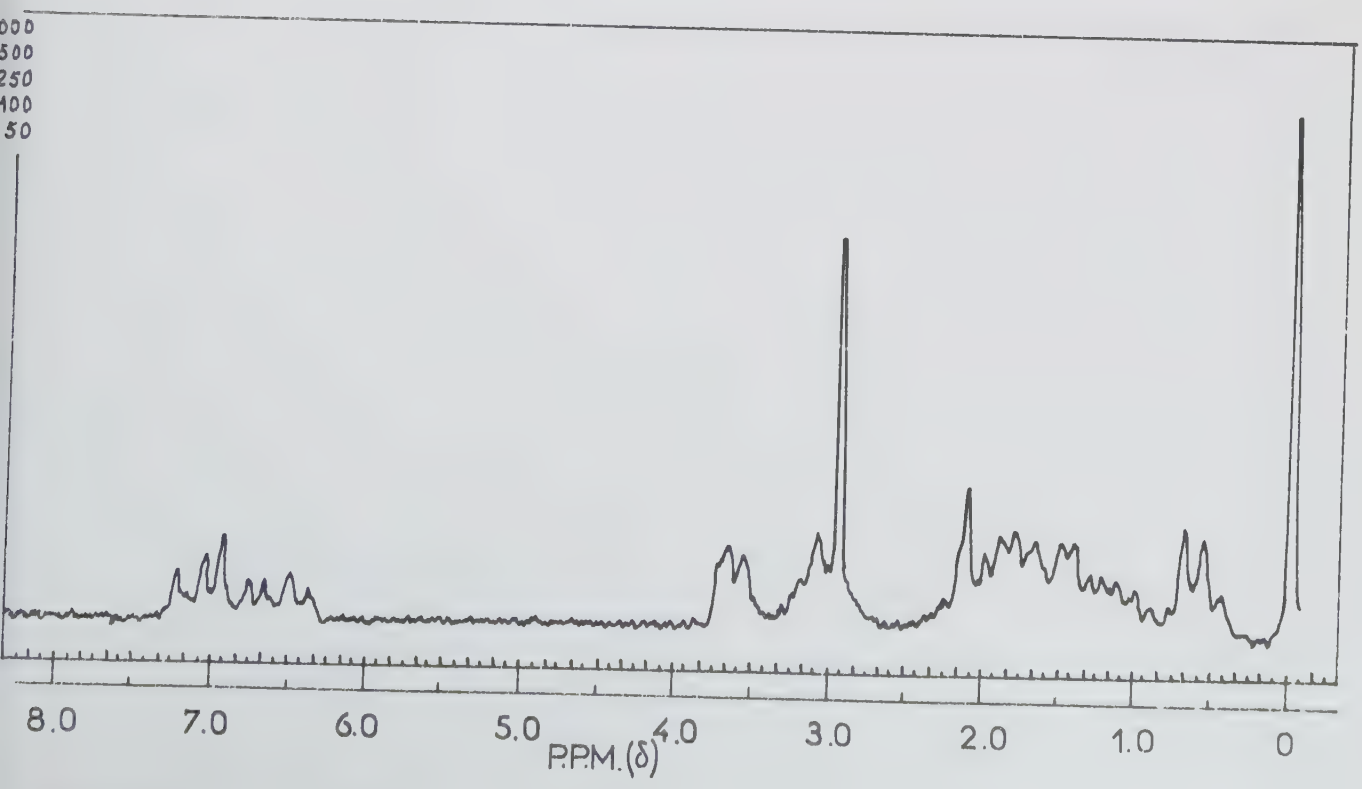
F : 150° $[\alpha]$ = + 2° (MeOH)







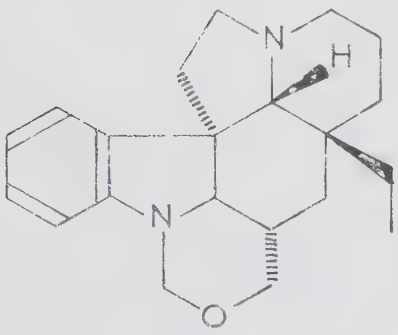

100
124
144
150
158
200
250
268
300
325
350

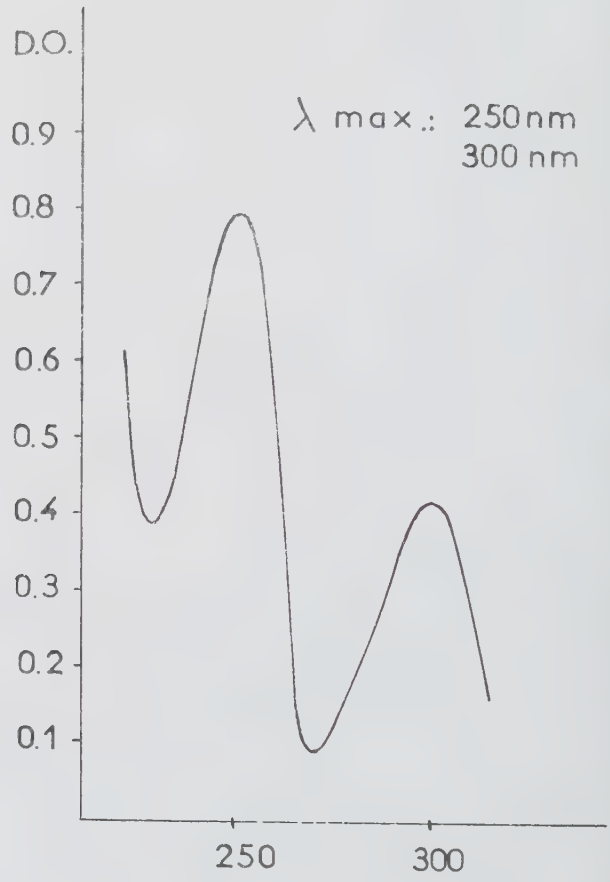

000
500
250
100
50
8.0
7.0
6.0
5.0
4.0
3.0
2.0
1.0
0
P.P.M.(δ)

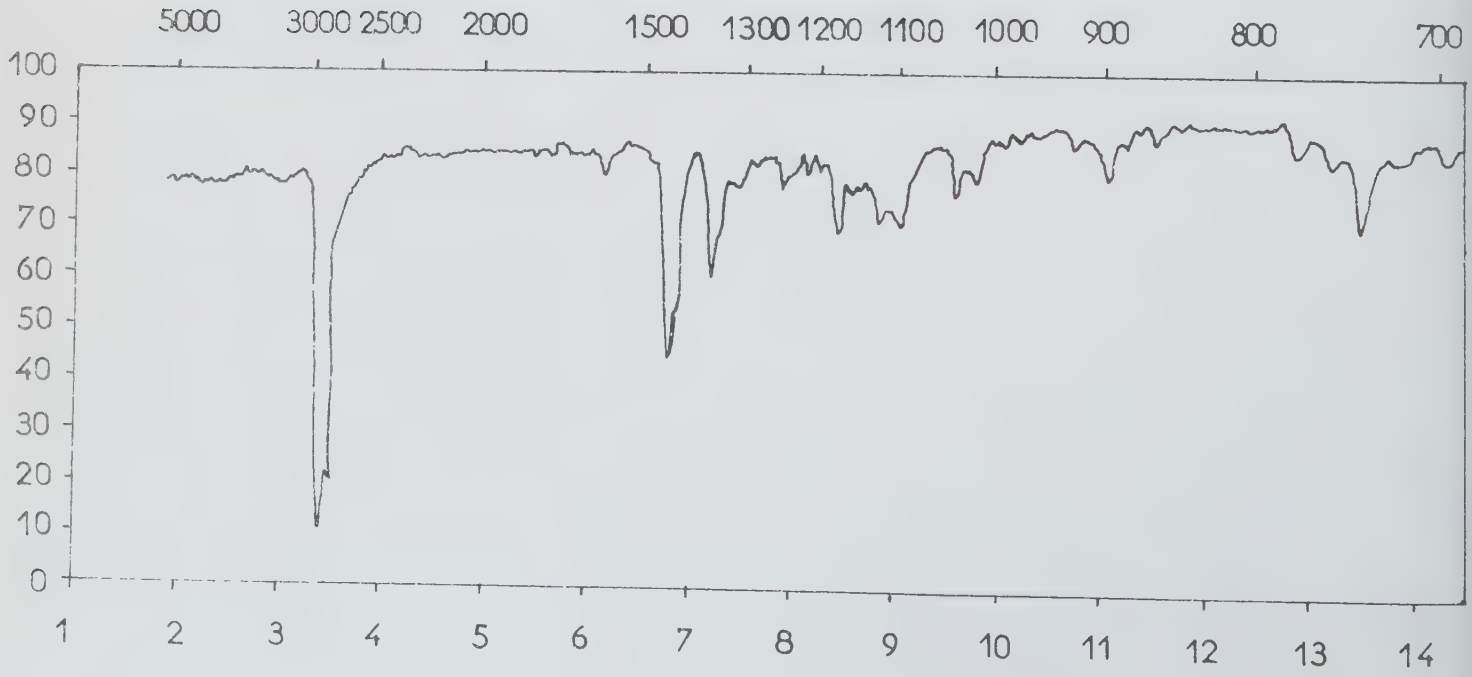
METHYLENE-ÉPI-16-ÉBURINOL

$C_{20}H_{28}ON_2$

Amorphe $[\alpha]_D^{20} = -9°$ (MeOH)







BIBLIOGRAPHIE

1) STAPF (O.) : Apocynaceae, in Thieselton-Dyer W.-Flora of tropical Afrika, 1902, IV, *1*

2) STAPF (O.) : Kew Bulletin 1908, 302-303.

3) PICHON (M.) : Mem. Museum Nat. Hist. Nat., 1948, *24*, p. 159.

4) PICHON (M.) : Separata do Boletim de Sociedade Broteriana, 1953,*27* , p. 88.

5) HUTCHINSON (J.) et DALZIEL (J. M.) : Flora of West tropical Afrika, 1963, ed. II, *2*, p. 62.

6) RAYMOND-HAMET (M.) : C. R. Acad. Sci., 1955, *240*, p. 1470-72.

7) ENGELHARDT (A.) : Forschungen und Fortschritte, 1966, *40*, (5), p. 135.

8) ENGELHARDT (A.) et GELBRECHT (H.) : Arzn. Forschung, 1961, *11*,

9) BARTLETT (M. F.), TAYLOR (W. I.) et RAYMOND-HAMET (M.) : C. R. Acad. Sci., 1959, *249*, p. 1259.

10) BARTLETT (M. F.) et TAYLOR (W. I.) : J. Amer. chem. Soc., 1960, *82*, p. 5941.

11) HAYNES (H. F.), NELSON (E. R.), PRICE (J. R.) : Austral. J. Sci. Res., 1952,*A5*, p. 387

12) WENKERT (E.) et WICKBERG (B.) : J. Amer. chem. Soc., 1965, *87*, p. 1580.

13) TROJANEK (J.), KOBLICOVA (Z.) et BLAHA (K.) : Chem. and ind., 1965, *10*, p. 1261.

14) BARTLETT (M. F.), SKLAR (R.), SMITH (A. F.) et TAYLOR (W. I.) : J. org. Chem., 1963, *28*, p. 2197.

15) BARTLETT (M. F.) et TAYLOR (W. I.):J. amer. chem. Soc., 1963,*85*,p. 1203.

16) LE MEN (J.) et TAYLOR (W. I.) : Experientia, 1965, *21*, p. 508.

17) TAYLOR (W. I.), BARTLETT (M. F.), OLIVIER (L.), LEVY (J.) et LE MEN (J.) : Bull. Soc. chim., 1964, p. 392.

18) NEUSS (N.) et CONE (N. J.) : Experientia, 1960, *16*, p. 302.

19) KUMP (C.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1962, *45*, p. 1090

20) BARTLETT (M. F.), KORZUN (B.), SKLAR (R.), SMITH (A. F.) et TAYLOR (W. I.) : J. org. chem., 1963, *28*, p. 1445.

21) ASHER (J. M. D.), ROBERTSON (J. M.), SIM (G. A.), BARTLETT (M. F.), SKLAR (R.) et TAYLOR (W. I.) : Proc. chem. Soc., 1962, p. 72.

22) SCOTT (C. C.), SIM (G.A.) et ROBERTSON (J. M.) : Proc. chem. Soc., 1961, p. 355.

23) Brevet U. S. P. 2.963.475.

24) RENNER (U.) : Z. physiol. chem., 1963, *331*, p. 105.

25) GEIGY (J. R.) A. G. - RENNER (U.) : Brevet allemand n° 1, 137031.

26) KUMP (C.), SEIBL (J.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1965, *48*, p. 1002.

27) KHAN (Z. M.), HESSE (M.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1965,*48*,p. 1957.

28) JORDAN (W.) et SCHEUER (P. J.) : Tetrahedron, 1965, *21*, p. 3731.

29) THOMAS (D. W.), ACHENBACH (H.) et BIEMANN (K.) : J. amer. chem. Soc., 1966, *88*, p.342

30) GOVINDACHARI (T. R.), PAI (B.R.), RAJAPPA (S.), VISWANATHAN (N.), KUMP (W. G.), NAGARAJAN (K.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1962, *45*, p. 1146.

31) HESSE (M.), PHILIPSBORN (W. V.), SCHUMANN (D.), SPITELLER (G.), SPITELLER-FRIEDMANN (M.), TAYLOR (W. I.), SCHMID (H.) et KARRER (P.) : Helv. chim. Acta, 1964, *47*, p. 878

32) BEVAN (C. WL.), PATEL (M. B.), REES (A. H.), HARRIS (D. R.), MARSHAK (M. L.) et MILLS (H. H.) : chem. and ind., 1965, p. 603 ;

BEVAN (C. WL.), PATEL (M. B.), REES (A. H.) et LONDON (A. G.) : Tetrahedron, 1967, *23* p. 3909.

33) MORITA (Y.), HESSE (M.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1968, *51*, p. 1438.

34) BYCROFT (B. W.), HESSE (M.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1965, *48*, p. 1598.

35) OLIVIER (L.) : Thèse Doct. Sci., Paris, 1964.

36) BUDZIKIEWICZ (H.), DJERASSI (C.) et WILLIAMS (D. H.) : Structure elucidation of natural products by mass spectrometry, Vol. I : alkaloïds, chap. 7, Holden-Day, 1964.

37) GARNIER-GOSSET (J.) : Thèse Doct. Sci., Paris 1962.

38) DJERASSI (C.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), GOSSET (J.), LE MEN (J.) et JANOT (M. M.) : Tetrahedron Letters, 1962, p. 235.

39) NEUSS (N.) : Physical data of indole and dihydroindole alkaloïds, Eli Lilly and C° édit.

40) BIEMANN (K.) et SPITELLER (G.) : Tetrahedron Letters, 1961, p. 299.

41) LEVY (J.) : Thèse Doct. Sci., Paris, 1962.

42) ROBERTSON (B.), M. SC., PH. D., A. R. I. C. : Chem. and ind., 1963, *9*, p. 218.

43) PLAT-BERRY (M.) : Thèse Doct. Sci., Paris, 1963.

44) MAUPERIN (P.) : Thèse Doct. Pharm., Reims, 1969.

45) PUISIEUX (F.) : Thèse Doct. Sci., Paris, 1960.

46) PLAT (M.), LE MEN (J.), JANOT (M. M.), WILSON (J. M.), BUDZIKIEWICZ (H.), DURHAM (L.J NAKAGAWA (Y.) et DJERASSI (C.) : Tetrahedron Letters, 1962, p. 271.

47) PLAT (M.), LE MEN (J.), JANOT (M. M.), BUDZIKIEWICZ (H.), WILSON (J. M.), DURHAM (L.J et DJERASSI (C.) : Bull. Soc. chim., 1962, p. 2237.

48) SCHNOES (H. K.) et BIEMANN (K.) : J. amer. chem. Soc., 1964, *86*, p. 5693.

49) GUGGISBERG (A.), CORMAN (A.A.), BYCROFT (B. W.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1969, *52*, p. 76.

50) KUMP (C.), PATEL (M. B.), ROWSON (J. M.), HESSE (M.) et SCHMID (H.) : Pharm. Act. Helvetiae, 1965, *40*, p. 586.

51) KIANG (A. K.) et SMITH (G. F.) : Proc. chem. Soc., 1962, p. 298.

52) KUMP (C.), DUGAN (J. J.) et SCHMID (H.) : Helv. chim. Acta, 1966, *49*, p. 1237.

53) HENRY (T. A.) : J. Chem. Soc., 1932, p. 2759.

54) AUBREVILLE (A.) : Flore forestière de la Côte d'Ivoire, 1959, édit. II, ,

55) MILLS (J. F. D.) et NYBURG (S. C.) : J. Chem. Soc., 1960, p. 1413.

56) LEDOUBLE (G.), OLIVIER (L.), QUIRIN (M.), LEVY (J.) et LE MEN (J.) : Ann. Pharm. Fr., 1964, *22*, p. 463.

57) LEDOUBLE (G.) : Thèse Doct. Pharm., Paris, 1964.

58) POOS (G. I.), BEYLER (R. E.) et SARETT (L. H.) : J. Amer. Chem. Soc., 1953, *75*, p.422.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 11

CHAPITRE I : Etude botanique 14

CHAPITRE II : Introduction et Travaux antérieurs 23

CHAPITRE III : Travaux personnels : 35

Première Partie : Chimie extractive : Préparation des alcaloïdes totaux et isolement des alcaloïdes ... 36

Introduction 36

I - Préparation des alcaloïdes totaux 37

A. Ecorces de tige, tronc et racine 37

B. Alcaloïdes tertiaires des graines 45

C. Bases quaternaires des graines 52

II - Isolement des alcaloïdes purs à partir du bloc des alcaloïdes tertiaires issus des graines 52

Deuxième Partie : Structure des alcaloïdes extraits des graines : éburine, éburcine, éburénine 58

A. Hypothèse de structure 58

B. Etablissement des structures 62

CONCLUSION 75

PARTIE EXPERIMENTALE 77

Première Partie : Chimie extractive 80

Deuxième Partie : Structure des alcaloïdes 93

TABLEAUX DE FORMULES ET SPECTRES 106

BIBLIOGRAPHIE 125

Vu, le Président de thèse,

Vu et permis d'imprimer,

Le Doyen de la Faculté Mixte
de Médecine et de Pharmacie de Reims,